



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 112019020211-0 A2**



**(22) Data do Depósito: 27/03/2018**

**(43) Data da Publicação Nacional: 22/04/2020**

**(54) Título:** COMPOSIÇÕES DE NIRAPARIB

**(51) Int. Cl.:** A61K 31/454; C07D 401/10.

**(30) Prioridade Unionista:** 27/03/2017 US 62/477.411.

**(71) Depositante(es):** TESARO, INC..

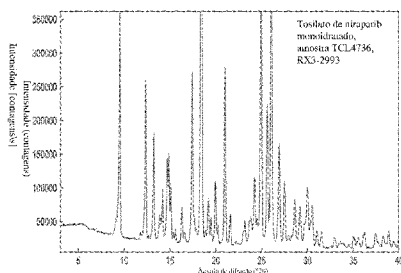
**(72) Inventor(es):** GEORGE WU; JOHN CHABER.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2018024603 de 27/03/2018

**(87) Publicação PCT:** WO 2018/183354 de 04/10/2018

**(85) Data da Fase Nacional:** 26/09/2019

**(57) Resumo:** A presente invenção refere-se a composições que compreendem o composto niraparib, em particular, determinadas formas sólidas do niraparib.



## “COMPOSIÇÕES DE NIRAPARIB”

### REFERÊNCIA CRUZADA

[001].Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. nº 62/477,411, depositado em 27 de março de 2017, que é incorporado a este documento por referência em sua totalidade.

[002].O niraparib é um inibidor de poli (ADP-ribose) polimerase, ou PARP, potente e oralmente ativo. Niraparib e os sais farmaceuticamente aceitáveis deste são divulgados na Publicação Internacional nº WO2007/113596 e Patente Europeia nº EP2007733B1; Publicação Internacional nº WO2008/084261 e Patente U.S. nº 8.071.623; e Publicação Internacional nº WO2009/087381 e Patente U.S. nº 8.436.185. Métodos de fabricação de niraparib e sais farmaceuticamente aceitáveis deste são divulgados na Publicação Internacional nº WO2014/088983 e WO2014/088984. Métodos para tratar o câncer com niraparib e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são divulgados no Pedido de Patente Provisório U.S. nº 62/356.461, 62/402.427, 62/470.141 e pedido PCT/US17/40039. O conteúdo de cada uma das referências anteriores é incorporado neste documento por referência em sua totalidade.

[003].PARP é uma família de proteínas envolvidas em muitas funções em uma célula, incluindo reparo de DNA, expressão gênica, controle de ciclo celular, tráfego intracelular e metabolismo de energia. As proteínas PARP desempenham papéis chave no reparo de ruptura de fita simples através da via de reparo de excisão de base. Inibidores de PARP mostraram atividade como uma monoterapia contra tumores com defeitos de reparo de DNA existentes, tais como BRCA1 e BRCA2, e como uma terapia de combinação quando administrada juntamente com agentes anticâncer que induzem danos ao DNA.

[004].Apesar de vários avanços no tratamento de câncer de ovário, a maioria dos pacientes eventualmente recai, e as respostas subsequentes ao tratamento adi-

cional são frequentemente limitadas na duração. Mulheres com mutações BRCA1 ou BRCA2 germinativas têm um risco aumentado de desenvolver câncer de ovário seroso de alto grau (HGSOC), e seus tumores parecem ser particularmente sensíveis ao tratamento com um inibidor de PARP. Além disso, a literatura científica publicada indica que pacientes com HGSOC sensível à platina que não possuem mutações BRCA1 ou BRCA2 da linhagem germinativa também podem experimentar benefício clínico do tratamento com um inibidor de PARP.

[005].Estima-se que 5% a 10% das mulheres que são diagnosticadas com câncer de mama, ou mais de 15,000 mulheres a cada ano, portem uma mutação de linhagem germinativa em seus genes BRCA1 ou BRCA2. O desenvolvimento de câncer nessas mulheres envolve a disfunção de uma via de reparo de DNA chave conhecida como recombinação homóloga. Embora as células cancerosas possam manter a viabilidade apesar da ruptura da via de recombinação homóloga, elas se tornam particularmente vulneráveis à quimioterapia se uma via alternativa de reparo do DNA for interrompida. Isso é conhecido como letalidade sintética – uma situação em que a perda individual de qualquer uma das via de reparo é compatível com viabilidade celular; mas a perda simultânea de ambos os cursos resulta em mortes de células cancerígenas. Uma vez que inibidores de PARP bloqueiam o reparo do DNA, no contexto de células cancerosas com a mutação BRCA, a inibição de PARP resulta em letalidade sintética. Por esta razão, pacientes com mutações de linhagem germinativa em um gene BRCA mostram benefício clínico marcado que segue o tratamento com um inibidor de PARP.

[006].Uma modalidade fornece uma composição compreendendo Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida tem um padrão de difra-

ção de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1. Outra modalidade fornece a composição na qual a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é caracterizada por pelo menos uma reflexão do padrão de difração de raios-X selecionada de um valor  $2\theta$  de  $9,5\pm0,2$ ,  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $24,9\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$ ,  $26,0\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é caracterizada por uma reflexão de padrão de difração de raios X a  $2\theta=24,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por reflexões de padrão de difração de raios X em valores  $2\theta$  de  $9,5\pm0,2$  e  $26,0\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por reflexões de padrão de difração de raios X em valores  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por pelo menos uma reflexão de padrão de difração de raios X selecionada dentre um valor de  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por pelo menos duas reflexões de padrão de difração de raios X selecionadas dentre um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por pelo menos três reflexões de padrão de difração de raios X selecionadas dentre um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por pelo menos quatro reflexões de padrão de difração de raios X selecionadas dentre um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão de calorimetria exploratória diferencial substancialmente como mostrado na

Figura 2. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão de espectroscopia Raman substancialmente como mostrado na Figura 3. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão de espectroscopia de infravermelho substancialmente como mostrado na Figura 4. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão dinâmico de sorção de vapor d'água, substancialmente como mostrado na Figura 5. Outra modalidade fornece a composição em que a presença da Forma III é caracterizada por pelo menos uma reflexão de padrão de difração de raios X selecionada dentre um valor de  $2\theta$  de  $17,8\pm0,2$ ,  $19,0\pm0,2$  ou  $22,8\pm0,2$ .

[007]. Outra modalidade fornece a composição em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos do que cerca de 20% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação com o peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos do que cerca de 15% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação com o peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos do que cerca de 10% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação com o peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos do que cerca de 8% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação com o peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos do que cerca de 6% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação com o peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que

substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos do que cerca de 4% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação com o peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos do que cerca de 3% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação com o peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos do que cerca de 2% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação com o peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos do que cerca de 1% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação com o peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

[008].Uma modalidade fornece uma composição compreendendo Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre de Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Uma modalidade fornece uma composição compreendendo Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre de Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Uma modalidade fornece uma composição compreendendo Forma cristalina II 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre de Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Em uma modalidade, a Forma cristalina II é caracterizada por pelo menos uma reflexão de padrão de difração de raios X selecionada dentre um valor de  $2\theta$  de  $9,7\pm 0,3$ ,  $12,8\pm 0,3$ ,  $17,9\pm 0,3$ ,  $19,7\pm 0,3$  e  $21,8\pm 0,3$ . Em uma modalidade, a Forma cristalina II

tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 9 para a Forma II.

[009]. Uma modalidade fornece uma composição compreendendo Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre de Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Uma modalidade fornece uma composição compreendendo Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre de Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Uma modalidade fornece Forma cristalina III caracterizada por pelo menos uma reflexão de padrão de difração de raios X selecionada dentre um valor de  $2\theta$  de  $17,8 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  ou  $22,8 \pm 0,2$ . Uma modalidade fornece Forma cristalina III que tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 9 para a Forma III. Uma modalidade fornece Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida que tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 7. Uma modalidade fornece Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida caracterizada por um padrão dinâmico de sorção de vapor de água substancialmente como mostrado na Figura 8. Uma modalidade fornece Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida caracterizada por um padrão de calorimetria exploratória diferencial substancialmente como mostrado na Figura 2.

[010]. Uma modalidade fornece um método de produção da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida compreendendo a dissolução de uma composição compreendendo a Forma II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida ou a Forma III de 2-{4-[(3S)-

piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, ou uma mistura destas, em um solvente tendo uma razão de água:solvente orgânico de cerca de 10:1 a cerca de 400:1 (v/v), e cristalização da Forma cristalina I. Uma outra modalidade fornece o método em que a razão de água: solvente orgânico é de cerca de 10:1 (v/v), cerca de 50:1 (v/v), cerca de 100:1 (v/v), cerca de 200:1 (v/v), cerca de 300:1 (v/v) ou cerca de 400:1 (v/v). Outra modalidade fornece a composição, em que o solvente orgânico é um solvente polar, um solvente polar prótico, um solvente aprótico polar, um solvente contendo éter ou qualquer combinação destes. Outra modalidade fornece a composição em que o solvente orgânico é 2-propanol, acetona, metil etil cetona, acetonitrila, acético ácido, ácido fórmico, éter metil terc-butil, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes. Outra modalidade fornece a composição em que o solvente orgânico é acetona, metil etil cetona, acetonitrila, éter metil terc-butil, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes. Outra modalidade fornece a composição que o solvente orgânico é 2-propanol, ácido acético, ácido fórmico, ou qualquer combinação destes. Outra modalidade fornece a composição em que o solvente orgânico e a água são aquecidos antes da cristalização.

[011].Uma modalidade fornece uma composição compreendendo da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida preparada por dissolução de uma composição compreendendo a Forma II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida ou a Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, ou uma mistura destas, em um solvente tendo uma razão de água:solvente orgânico de cerca de 10:1 a cerca de 400:1 (v/v), e cristalização da Forma cristalina I. Uma outra modalidade fornece a composição em que a razão de água: solvente orgânico é de cerca de 10:1 (v/v), cerca de 50:1 (v/v), cerca de 100:1 (v/v), cerca de 200:1 (v/v), cerca de 300:1 (v/v) ou cerca de 400:1 (v/v). Outra modalidade fornece a composição, em que o solvente



orgânico é um solvente polar, um solvente polar prótico, um solvente aprótico polar, um solvente contendo éter ou qualquer combinação destes. Outra modalidade fornece a composição em que o solvente orgânico é 2-propanol, acetona, metil etil cetona, acetonitrila, acético ácido, ácido fórmico, éter metil terc-butil, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes. Outra modalidade fornece a composição em que o solvente orgânico é acetona, metil etil cetona, acetonitrila, éter metil terc-butil, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes. Outra modalidade fornece a composição que o solvente orgânico é 2-propanol, ácido acético, ácido fórmico, ou qualquer combinação destes. Outra modalidade fornece a composição em que o solvente orgânico e a água são aquecidos antes da cristalização.

[012].Em algumas modalidades, uma composição descrita neste documento é uma composição farmacêutica (por exemplo, uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável). Uma modalidade fornece uma composição farmacêutica compreendendo Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Outra modalidade fornece a composição farmacêutica em que a composição está em uma forma de dosagem oral. Outra modalidade fornece a composição farmacêutica em que a forma de dosagem oral é um comprimido ou cápsula. Uma modalidade fornece um artigo fabricado compreendendo doses múltiplas de unidades da composição farmacêutica em um recipiente vedado com instruções escritas para uso. Em outra modalidade, o artigo fabricado compreendendo múltiplas doses unitárias da composição farmacêutica em um recipiente vedado com instruções escritas para uso, compreende ainda uma vedação por indução, dessecante ou qualquer combinação destes.

[013].Uma modalidade fornece um método para tratar câncer em um paciente em necessidade desta compreendendo administrar ao referido paciente uma

quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica compreendendo Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, em que o câncer é selecionado do grupo consistindo em câncer de ovário, câncer de mama, câncer cervical, câncer endometrial, câncer de próstata, câncer testicular, câncer pancreático, câncer de esôfago, câncer de cabeça e pescoço, câncer gástrico, câncer de bexiga, câncer de pulmão, câncer de osso, câncer de cólon, câncer retal, câncer de tireoide, câncer do cérebro e do sistema nervoso central, glioblastoma, neuroblastoma, câncer neuroendócrino, câncer rabdoide, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, seminoma, melanoma, sarcoma, câncer da bexiga, câncer do fígado, câncer do rim, mieloma, linfoma e combinações destes.

[014].Uma modalidade fornece um método para tratar câncer em um paciente tendo sido diagnosticado com câncer compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz do farmacêutico compreendendo Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre de Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de ovário, câncer de mama, câncer cervical, câncer endometrial, câncer de próstata, câncer testicular, câncer pancreático, câncer de esôfago, câncer de cabeça e pescoço, câncer gástrico, câncer de bexiga, câncer de pulmão, câncer de osso, câncer de cólon, câncer retal, câncer de tireoide, câncer do cérebro e do sistema nervoso central, glioblastoma, neuroblastoma, câncer neuroendócrino, câncer rabdoide, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, seminoma, melanoma, sarcoma, câncer de bexiga, câncer de fígado, câncer de rins, mieloma, linfoma e combinações destes. Outra modalidade fornece o método em que o câncer é selecionado do grupo consistindo em cân-

cer de ovário, câncer de tubo de Falópio, câncer peritoneal primário e combinações destes. Outra modalidade fornece o método em que o câncer é um câncer recorrente. Outra modalidade fornece o método em que o sujeito é um sujeito humano. Outra modalidade fornece o método em que o sujeito humano foi tratado anteriormente com uma quimioterapia. Outra modalidade fornece o método em que a quimioterapia é uma quimioterapia à base de platina. Outra modalidade fornece o método em que o sujeito humano teve uma resposta completa ou parcial à quimioterapia. Outra modalidade fornece o método em que a composição farmacêutica é administrada uma vez por dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, ou quatro vezes ao dia. Outra modalidade fornece o método em que a composição farmacêutica é administrada uma vez por semana, duas vezes por semana, três vezes por semana, ou quatro vezes por semana. Outra modalidade fornece o método em que a composição farmacêutica é administrada a cada dois dias. Outra modalidade fornece o método em que a composição farmacêutica é administrada uma vez por dia. Outra modalidade fornece o método em que a dose total de uma composição farmacêutica administrada dentro de um período de 24 horas é de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg. Outra modalidade fornece o método em que a dose total é de cerca de 1000 mg, cerca de 900 mg, cerca de 800 mg, cerca de 700 mg, cerca de 600 mg, cerca de 500 mg, cerca de 400 mg, cerca de 300 mg, cerca de 200 mg, cerca de 100 mg, cerca de 90 mg, cerca de 80 mg, cerca de 70 mg, cerca de 60 mg, cerca de 50 mg, cerca de 40 mg, cerca de 30 mg, cerca de 20 mg, cerca de 10 mg, cerca de 5 mg ou cerca de 1 mg. Outra modalidade fornece o método em que a composição farmacêutica é administrada uma vez por dia e a dose diária total é de cerca de 300 mg. Outra modalidade fornece o método em que a administração é administração oral.

#### INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[015].Todas as publicações, patentes e pedidos de patente mencionados neste relatório descritivo são incorporados neste documento por referência na mes-

ma medida em que cada publicação individual, patente ou pedido de patente foi especificamente e individualmente indicada para ser incorporada por referência.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[016].As características da invenção são estabelecidas com particularidade nas reivindicações anexas. Uma melhor compreensão das características e vantagens da presente invenção será obtida por referência à seguinte descrição detalhada que estabelece modalidades ilustrativas, nas quais os princípios da invenção são utilizados e as figuras anexas das quais:

[017].A Figura 1 mostra um padrão de difração de pó de raios X exemplificativo para a Forma I cristalina de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[018].A Figura 2 mostra um padrão de calorimetria exploratória diferencial exemplificativo para Forma cristalina I monohidratada de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e Forma cristalina anidra III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[019].A Figura 3 mostra um padrão de espectroscopia Raman exemplificativo para Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[020].A Figura 4 mostra um padrão de espectroscopia infravermelha exemplificativo para Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[021].A Figura 5 mostra um padrão dinâmico de sorção de vapor de água exemplificativo para Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[022].A Figura 6 mostra uma sobreposição de padrões de difração de pó de raios X exemplificativos para Forma cristalina I e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[023].A Figura 7 mostra um padrão de difração de pó de raios X exemplifica-

tivo para Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[024].A Figura 8 mostra um padrão dinâmico de sorção de vapor de água exemplificativo para Forma cristalina anidra III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[025].A Figura 9 mostra uma sobreposição de padrões de difração de pó de raios X exemplificativos para Forma cristalina I, Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

## DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

### Definições

[026].O termo "câncer" inclui tumores sólidos e malignidades hematológicas. Os cânceres incluem, mas não estão limitados a, câncer de ovário, câncer de mama, câncer cervical, câncer de endométrio, câncer de próstata, câncer testicular, câncer pancreático, câncer de esôfago, câncer de cabeça e pescoço, câncer gástrico, câncer de bexiga, câncer de pulmão (por exemplo, adenocarcinoma, NSCLC e SCLC), câncer de osso (por exemplo, osteossarcoma), câncer de cólon, câncer do reto, câncer da tireoide, cânceres do sistema nervoso central e do cérebro, glioblastoma, neuroblastoma, câncer neuroendócrino, câncer rabdoide, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, seminoma, melanoma, sarcoma (por exemplo, lipossarcoma), câncer de bexiga, câncer de fígado (por exemplo, carcinoma hepatocelular), câncer de rins (por exemplo, carcinoma celular renal), distúrbios mieloides (por exemplo, AML, CML, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica) e distúrbios linfoides (por exemplo, leucemia, mieloma múltiplo, linfoma celular de manto, ALL, CLL, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma de células pilosas).

[027].O termo "composição", como na composição farmacêutica, destina-se a abranger um produto farmacêutico compreendendo niraparib ou sais, ésteres, sol-

vatos, polimorfos, estereoisômeros ou misturas farmaceuticamente aceitáveis destes e outros ingredientes inertes (excipientes farmaceuticamente aceitáveis). Tais composições farmacêuticas são sinônimos de "formulação" e "forma de dosagem". As composições farmacêuticas da invenção incluem, mas não estão limitadas a, grânulos, comprimidos (comprimidos de camada única, comprimidos de múltiplas camadas, mini comprimidos, comprimidos bioadesivos, cápsulas, comprimidos de matriz, comprimido dentro de um comprimido, comprimidos mucoadesivos, comprimidos de liberação modificada, comprimidos de desintegração oral, comprimidos de liberação pulsátil, comprimidos de liberação programada (comprimidos de liberação retardada, comprimidos de liberação controlada, comprimidos de liberação prolongada e comprimidos de liberação sustentada), cápsulas (cápsulas de gelatina duras e moles ou moles preenchidas com líquido), pílulas, trociscos, sachês, pós, microcápsulas, mini comprimidos, comprimidos em cápsulas e microesferas, composição de matriz e semelhantes. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica se refere às cápsulas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica se refere a cápsulas de gelatina duras ou cápsulas à base de HPMC. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica se refere a cápsulas de gelatina duras.

[028]. "Diluentes" aumentam o volume da composição para facilitar a compressão ou criar volume suficiente para mistura homogênea para preenchimento de cápsulas. Tais compostos incluem, por exemplo, lactose, amido, manitol, sorbitol, dextrose, celulose microcristalina, tal como Avicel®; fosfato de cálcio dibásico, di-hidrato de fosfato dicálcico; fosfato tricálcico, fosfato de cálcio; lactose anidra, lactose seca por pulverização; amido pré-gelatinizado, açúcar compressível, tal como Di-Pac® (Amstar); manitol, hidroxipropilmetilcelulose, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, diluentes à base de sacarose, açúcar de confeitiro, monohidrato de sulfato básico, di-hidrato de sulfato de cálcio, tri-hidrato de lactato de cálcio, dextrans; sólidos cereais hidrolizados, amilose, celulose em pó, carbonato de cálcio;

glicina, caolina; manitol, cloreto de sódio; inositol, bentonita e semelhantes. Combinações de um ou mais diluentes também podem ser usadas.

[029]. Os termos "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz", conforme usados neste documento, referem-se a uma quantidade suficiente de niraparib sendo administrada que seria esperada para aliviar até certo ponto um ou mais dos sintomas da doença ou condição sendo tratada. Por exemplo, o resultado da administração de niraparib divulgado neste documento é a redução e/ou alívio dos sinais, sintomas ou causas de câncer. Por exemplo, uma "quantidade eficaz" para usos terapêuticos é a quantidade de niraparib, incluindo uma formulação conforme divulgada neste documento, necessária para fornecer uma diminuição ou melhoria nos sintomas da doença sem efeitos colaterais adversos indesejados. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" inclui, por exemplo, uma quantidade eficaz de forma profilática. Entende-se que uma "quantidade eficaz" ou uma "quantidade terapeuticamente eficaz" varia, em algumas modalidades, de sujeito a sujeito, devido à variação no metabolismo do composto administrado, idade, peso, condição geral do sujeito, condição sendo tratada, gravidade da condição sendo tratada e a opinião do médico de prescrição.

[030]. Os termos "potencializar" ou "potencialização" se referem a um aumento ou prolongamento da potência ou duração de um efeito desejado de niraparib, ou uma diminuição de qualquer sintomatologia adversa que seja consequente mediante a administração do agente terapêutico. Portanto, no que diz respeito ao aumento do efeito de niraparib divulgado neste documento, o termo "potencialização" refere-se à capacidade de aumentar ou prolongar, seja em potência ou duração, o efeito de outros agentes terapêuticos que são usados em combinação com niraparib divulgado neste documento. Uma "quantidade eficaz", conforme usado neste documento, refere-se a uma quantidade de niraparib ou outro agente terapêutico que é adequada para potencializar o efeito de outro agente terapêutico ou nira-

parib em um sistema desejado. Quando usado em um paciente, as quantidades eficazes para esse uso dependerão da gravidade e do curso da doença, distúrbio ou condição, terapia anterior, status de saúde do paciente e resposta aos medicamentos e a opinião do médico que está tratando.

[031].O termo "excipiente" significa um componente farmacologicamente inativo, tal como um diluente, lubrificante, surfactante, carreador ou semelhantes. Os excipientes que são úteis na preparação de uma composição farmacêutica são geralmente seguros, não tóxicos e são aceitáveis para uso farmacêutico humano. A referência a um excipiente inclui tanto um quanto mais de um determinado excipiente. Os excipientes co-processados também são abrangidos pelo escopo da presente invenção.

[032]. "Agentes de preenchimento" ou "preenchedores" incluem compostos tais como lactose, lactose monoidratada, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, pó de celulose, dextrose, dextratos, dextrano, amidos, amido pré-gelatinizado, sacarose, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloreto de sódio, polietilenoglicol e semelhantes.

[033]. "Lubrificantes" e "deslizantes" são compostos que impedem, reduzem ou inibem a adesão ou fricção de materiais. Lubrificantes exemplificativos incluem, por exemplo, ácido esteárico, estearato de magnésio, hidróxido de cálcio, talco, fumarato de estearil de sódio, um hidrocarboneto tal como óleo mineral ou óleo vegetal hidrogenado, tal como óleo de soja hidrogenado (Sterotex®), ácidos graxos superiores e sais de metal alcalino-metal e alcalino terroso destes, tal como alumínio, cálcio, magnésio, zinco, ácido esteárico, estearatos de sódio, glicerol, talco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, leucina, um polietilenoglicol (por exemplo, PEG-4000) ou um metoxipolietilenoglicol, tal como Carbowax™, oleato de sódio, benzoato de sódio, behenato de gliceril, polietilenoglicol, magnésio ou lauril sulfato sódio, sílica coloidal, tal como Syloid™, Cab-O-



Sil®, um amido, tal como amido de milho, óleo de silicone, um surfactante e semelhantes.

[034]. O termo "sujeito" é usado para significar um animal, preferencialmente um mamífero, incluindo um humano ou não humano. Os termos paciente e sujeito podem ser usados de forma intercambiável.

[035]. Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" é aquela quantidade de um agente farmacêutico para alcançar um efeito farmacológico. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" inclui, por exemplo, uma quantidade eficaz de forma profilática. Uma "quantidade eficaz" de niraparib é uma quantidade necessária para alcançar um efeito farmacológico desejado ou melhoria terapêutica sem efeitos colaterais adversos indesejáveis. A quantidade eficaz de um niraparib será selecionada pelos versados na técnica dependendo do paciente em particular e da doença. Entende-se que "uma quantidade eficaz" ou uma "quantidade terapeuticamente eficaz" pode variar de sujeito a sujeito, devido à variação no metabolismo de niraparib, idade, peso, condição geral do sujeito, a condição sendo tratada, a gravidade da condição sendo tratada e a opinião do médico que está fazendo a prescrição. Conforme usado neste documento, a melhoria ou diminuição dos sintomas de uma doença, distúrbio ou condição em particular pela administração de um composto particular ou composição farmacêutica refere-se a qualquer diminuição de gravidade, atraso no início, retardamento da progressão ou encurtamento de duração, seja permanente ou temporária, duração ou transiente que seja atribuído ou associado à administração do composto ou composição.

[036]. Os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento", conforme usados neste documento, incluem aliviar, diminuir ou atenuar uma doença ou condição, por exemplo, sintomas de câncer, prevenir sintomas adicionais, melhorar ou prevenir as causas metabólicas subjacentes de sintomas, inibir a doença ou condição, por exemplo, suspender o desenvolvimento da doença ou condição, aliviar a doença ou

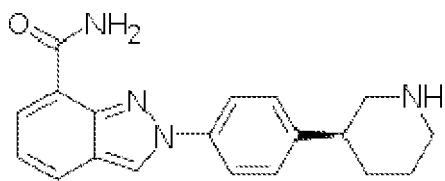
condição, causar a regressão da doença ou condição, aliviar a doença ou condição, fazer com que a regressão da doença ou condição seja de forma profilática e/ou terapêutica.

[037]. Conforme usado neste documento, "porcentagem em peso", "% em peso", "porcentagem em peso", "% em peso" e variações destes referem-se à concentração de uma substância como o peso da substância dividida pelo peso total da composição e multiplicada por 100.

[038]. Outros objetos, características e vantagens dos métodos e composições descritos neste documento se tornarão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada. Deve-se entender, no entanto, que a descrição detalhada e os exemplos específicos, enquanto indicam modalidades específicas, são dados somente a título de ilustração.

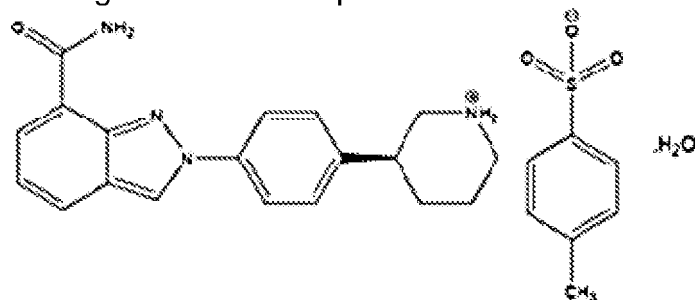
#### Niraparib e Formas de Estado Sólido Deste

[039]. A presente invenção refere-se a formas de dosagem sólidas de niraparib e sais farmaceuticamente aceitáveis destes (por exemplo, tosilato de niraparib monoidratado), incluindo formas sólidas com características desejáveis favoráveis para o desenvolvimento farmacêutico. Niraparib tem a seguinte estrutura:



[040]. Niraparib é um inibidor de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) 1 e 2 de poli(ADP-ribose) disponível oralmente. O niraparib exibe inibição de PARP 1 e 2 com  $IC_{50}$  = 3,8 e 2,1 nM, respectivamente, e em um ensaio de célula total, inibiu atividade de PARP com  $EC_{50}$  = 4 nM e inibiu proliferação de células cancerígenas com BRCA-1 mutante e BRCA-2 com  $CC_{50}$  na faixa de 10-100 nM (vide Jones et al., Journal Medicinal Chemistry, 2009, 52, 7170-7185). Métodos de administrar niraparib a pacientes com câncer também são descritos em WO2018/005818, que é incorporado neste documento por referência em sua totalidade.

[041].O nome químico para tosilato de niraparib monoidratado é 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol 7-carboxamida hidrato de 4-metilbenzenossulfonato (1:1:1) e tem a seguinte estrutura química:



[042].A fórmula molecular empírica para niraparib é  $C_{26}H_{30}N_4O_5S$  e seu peso molecular é de 510,61 g/mol. O princípio ativo de tosilato de niraparib monoidratado é um sólido cristalino não higroscópico esbranquiçado. A solubilidade de niraparib é independente de pH abaixo do pKa de 9,95, com uma solubilidade de base livre aquosa de 0,7 mg/mL a 1,1 mg/mL em toda a faixa fisiológica de Ph.

[043].Métodos para a preparação de niraparib incluem aqueles descritos em WO 2014/088983; WO 2014/088984; US 8.071.623; US 8.436.185; US 62/489.415 depositado em 24 de abril de 2017; e Jones et al., *J. Med. Chem.*, 52:7170-7185, 2009, que é incorporado por referência em sua totalidade. Niraparib preparado de acordo com esses métodos pode ser usado nos métodos de preparação das formas sólidas cristalinas descritas neste documento. Por exemplo, Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida pode ser preparada de sistemas solventes compreendendo água (por exemplo, conforme descrito no Exemplo 1 e Exemplo 2). A Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida pode ser produzida sob condições anidras. A Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida pode ser produzida da Forma cristalina I sob condições de aquecimento (por exemplo, conforme descrito no Exemplo 3).

[044].São fornecidas neste documento formas sólidas cristalinas de sais de 4-toluenossulfonato de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Por

exemplo, são fornecidos neste documento formas sólidas cristalinas de sais de 4-toluenossulfonato de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida com estequiometria de 1:1.

[045].É fornecida neste documento uma Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é o sal 4-toluenossulfonato e é um monodrato. A Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida também é referida por termos intercambiáveis, tais como: Forma I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida; Forma cristalina I monoidratada de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida; Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado; Forma cristalina I; ou Forma I. Os dados de difração de pó de raios X exemplificativos para a Forma I são fornecidos na Figura 1 e Figura 6. Figura 2 mostra um padrão de calorimetria exploratória diferencial exemplificativo para Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Figura 3 mostra um padrão de espectroscopia Raman exemplificativo para Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A Figura 4 mostra um padrão de espectroscopia infravermelha exemplificativo para Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Figura 5 mostra um padrão dinâmico de sorção de vapor de água exemplificativo para Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[046].É fornecida neste documento uma Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é o sal de 4-toluenossulfonato e é um hidrato não estequiométrico. A Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida também é referida por termos intercambiáveis, tais como: Forma II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida; Forma cristalina II de niraparib; Forma cristalina II; ou Forma II.

[047].É fornecida neste documento uma Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é o sal 4-toluenossulfonato e é uma forma anidra. Os dados de difração de pó de raios X exemplificativos para a Forma III são fornecidos na Figura 6 e Figura 7. Figura 2 mostra um padrão de calorimetria exploratória diferencial exemplificativo para Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A Figura 8 mostra um padrão dinâmico de sorção de vapor de água exemplificativo para Forma cristalina anidra III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida também é referida por termos intercambiáveis, tais como: A Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida; Forma cristalina anidra III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida; Forma cristalina III de niraparib; Forma cristalina III; ou Forma III. A Figura 2 mostra um padrão de calorimetria exploratória diferencial exemplificativo para Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[048].Formas sólidas de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida descrita neste documento podem ter propriedades benéficas, incluindo propriedades favoráveis para uso em métodos de tratamento ou em métodos de fabricação de formulações farmacêuticas. Por exemplo, um sal de cloridrato de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida mostrou ser altamente higroscópico. Por outro lado, Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é uma forma sólida não higroscópica com propriedades de solubilidade adequadas, bem como estabilidade física e química favorável.

[049].Uma modalidade fornece uma composição compreendendo Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X subs-

tancialmente como mostrado na Figura 1. Outra modalidade fornece a composição na qual a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é caracterizada por pelo menos uma reflexão do padrão de difração de raios-X selecionada de um valor  $2\theta$  de  $9,5\pm0,2$ ,  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $24,9\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$ ,  $26,0\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é caracterizada por uma reflexão de padrão de difração de raios X a  $2\theta = 24,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por reflexões de padrão de difração de raios X em valores  $2\theta$  de  $9,5\pm0,2$  e  $26,0\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por reflexões de padrão de difração de raios X em valores  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por pelo menos uma reflexão de padrão de difração de raios X selecionada dentre um valor de  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por pelo menos duas reflexões de padrão de difração de raios X selecionadas dentre um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por pelo menos três reflexões de padrão de difração de raios X selecionadas dentre um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por pelo menos quatro reflexões de padrão de difração de raios X selecionadas dentre um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ . Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão de calorimetria exploratória diferencial substancialmente como mostrado na Figura 2. Outra modalidade for-

nece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão de espectroscopia Raman substancialmente como mostrado na Figura 3. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão de espectroscopia de infravermelho substancialmente como mostrado na Figura 4. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão dinâmico de sorção de vapor d'água, substancialmente como mostrado na Figura 5.

[050].Uma modalidade fornece uma composição compreendendo Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre de Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Uma modalidade fornece uma composição compreendendo Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre de Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Uma modalidade fornece uma composição compreendendo compreender a Forma cristalina II 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre de Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Em uma modalidade, a Forma cristalina II é caracterizada por pelo menos uma reflexão de padrão de difração de raios X selecionada dentre um valor de  $2\theta$  de  $9,7\pm 0,3$ ,  $12,8\pm 0,3$ ,  $17,9\pm 0,3$ ,  $19,7\pm 0,3$  e  $21,8\pm 0,3$ . Em uma modalidade, a Forma cristalina II tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 9 para a Forma II.

[051].Uma modalidade fornece uma composição compreendendo Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre de Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-

carboxamida. Uma modalidade fornece uma composição compreendendo Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre de Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. Uma modalidade fornece Forma cristalina III caracterizada por pelo menos uma reflexão de padrão de difração de raios X selecionada dentre um valor de  $2\theta$  de  $17,8\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$  ou  $22,8\pm 0,2$ . Uma modalidade fornece Forma cristalina III que tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 9 para a Forma III. Uma modalidade fornece Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida que tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 7. Uma modalidade fornece Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida caracterizada por um padrão dinâmico de sorção de vapor de água substancialmente como mostrado na Figura 8. Uma modalidade fornece Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida caracterizada por um padrão de calorimetria exploratória diferencial substancialmente como mostrado na Figura 2.

[052].O niraparib é um inibidor seletivo de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) 1 e 2 que mata seletivamente células tumorais in vitro e em modelos de xenoinxerto de camundongo. A inibição de PARP leva a quebras de fita dupla irreparáveis (DSBs), uso da via de reparo de DNA propensa a erro, instabilidade genômica resultante e, finalmente, morte celular. Além disso, a PARP aprisionada em lesões genéticas como resultado da supressão da autoPARilação (PARlyation) pode contribuir para a citotoxicidade.

[053].ZEJULA<sup>TM</sup> é indicada para a manutenção ou tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial de ovário, tubo de falópio ou peritoneal primário recorrente após uma resposta completa ou parcial à quimioterapia à base de platina. Cada cápsula de ZEJULA<sup>TM</sup> contém 100 mg de niraparib (como tosilato monoidratado).



As cápsulas duras têm um corpo branco com "100 mg" impresso em tinta preta e uma tampa roxa com "Niraparib" impresso em tinta branca. A dose recomendada de ZEJULA™ uma vez que a monoterapia é de três cápsulas de 100 mg administradas por via oral uma vez ao dia, equivalente a uma dose diária total de 300 mg.

[054].É fornecida neste documento uma composição oral contendo niraparib ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste. Em algumas modalidades, a composição oral inclui de cerca de 20% em peso a cerca de 60% em peso de niraparib para tratamento de um distúrbio ou condição como câncer; e um carreador farmaceuticamente aceitável, em que o niraparib é distribuído com uniformidade substancial por todo o carreador farmaceuticamente aceitável.

[055].Em algumas modalidades, o distúrbio ou condição é câncer, por exemplo, câncer de ovário.

[056].Em algumas modalidades, o niraparib é um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável é o tosilato de niraparib monoidratado.

[057].Em algumas modalidades, o tosilato de niraparib monoidratado é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1.

[058].Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende cerca de 50 mg a cerca de 300 mg de tosilato de niraparib monoidratado. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende cerca de 50 mg a cerca de 300 mg de tosilato de niraparib monoidratado como uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1.

[059]. Por exemplo, a composição farmacêutica pode compreender cerca de 100 mg a cerca de 200 mg de tosilato de niraparib monoidratado. Por exemplo, a composição farmacêutica pode compreender cerca de 125 mg a cerca de 175 mg de tosilato de niraparib monoidratado.

[060]. A formulação pode compreender um ou mais componentes, incluindo niraparib. Os componentes podem ser combinados para criar uma mistura de pó que é usada para preencher cápsulas. Por exemplo, a mistura de pó pode ser preenchida em cápsulas de gelatina, tais como cápsulas de gelatina de tamanho 0.

[061]. O niraparib pode estar presente na formulação como um sal farmacêuticamente aceitável. Por exemplo, o niraparib pode ser o tosilato de niraparib monoidratado.

[062]. A formulação pode compreender um ou mais diluentes. Por exemplo, a formulação pode compreender lactose monoidratada.

[063]. A formulação pode compreender um ou mais lubrificantes. Por exemplo, a formulação pode compreender estearato de magnésio.

[064]. Uma formulação de niraparib exemplificativa da presente invenção compreende 100 mg de niraparib (baseado na base livre, 1,000 mg de base livre anidra de niraparib é equivalente a 1,594 mg de tosilato de niraparib monoidratado), 254,5 mg de lactose monoidratada e estearato de magnésio. Uma formulação de niraparib exemplificativa da presente invenção compreende 100 mg de niraparib (baseado na base livre, 1,000 mg de base livre anidra de niraparib é equivalente a 1,594 mg de tosilato de niraparib monoidratado), 254,5 mg de lactose monoidratada e estearato de magnésio. Também pode opcionalmente compreender tartrazina.

#### *Concentração/Quantidade de Niraparib*

[065]. Por meio de métodos e composições descritos neste documento, podem ser feitas formulações que atinjam perfis farmacocinéticos terapeuticamente eficazes. Por exemplo, doses terapeuticamente eficazes de niraparib podem ser

administradas uma, duas ou três vezes ao dia em cápsulas usando os métodos de fabricação e composições que foram descritas neste documento para atingir esses resultados. Em algumas modalidades, o niraparib está presente em uma quantidade de cerca de 20-80% em peso, cerca de 45-70% em peso, cerca de 40-50% em peso, cerca de 45-55% em peso, cerca de 50-60% em peso, cerca de 55-65% em peso, cerca de 60-70% em peso, cerca de 65-75% em peso, cerca de 70-80% em peso ou cerca de 40-60% em peso. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1.

[066].Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma concentração de niraparib de cerca de 1% a cerca de 50%, de cerca de 5% a cerca de 50%, de cerca de 10% a cerca de 50%, de cerca de 15% a cerca de 50%, de cerca de 20% a cerca de 50%, de cerca de 25% a cerca de 50%, de cerca de 30% a cerca de 50%, de cerca de 35% a cerca de 50%, de cerca de 40% a cerca de 50% ou de cerca de 45% a cerca de 50% em peso da composição. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1.

[067].Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma concentração de niraparib de cerca de 1% a cerca de 45%, de cerca de 5% a cerca de 45%, de cerca de 10% a cerca de 45%, de cerca de 15% a cerca de 45%, de cerca de 20% a cerca de 45%, de cerca de 25%% a cerca de 45%, de cerca de 30% a cerca de 45%, de cerca de 35% a cerca de 45%, ou de cerca de 40% a

cerca de 45% em peso da composição. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1.

[068].Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma concentração de niraparib de cerca de 1% a cerca de 40%, de cerca de 5% a cerca de 40%, de cerca de 10% a cerca de 40%, de cerca de 15% a cerca de 40%, de cerca de 20% a cerca de 40%, de cerca de 25% a cerca de 40%, de cerca de 30% a cerca de 40%, de cerca de 35% a cerca de 40% em peso da composição. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1.

[069].Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma concentração de niraparib de cerca de 1% a cerca de 35%, de cerca de 5% a cerca de 35%, de cerca de 10% a cerca de 35%, de cerca de 15% a cerca de 35%, de cerca de 20% a cerca de 35%, de cerca de 25% a cerca de 35%, ou de cerca de 30% a cerca de 35% em peso da composição. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1.

[070].Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma concentração de niraparib de cerca de 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% ou 50% em peso da composição. Em algumas modalidades,

as composições descritas neste documento têm uma concentração de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 19,16% em peso da composição. Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma concentração de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 38,32% em peso da composição. Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma concentração de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 57,48% em peso da composição. Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma concentração de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 76,64% em peso da composição. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1.

[071].Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma quantidade de niraparib de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 25 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg a 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg, 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1. Por exemplo, as composições descritas neste documento podem ter uma quanti-

dade de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg, por exemplo, de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 25 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg a 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg, 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg.

[072].Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma quantidade de niraparib de cerca de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1. Por exemplo, as composições descritas neste documento podem ter uma quantidade de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg.

[073].Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma quantidade de niraparib de cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 300 mg, cerca

de 350 mg, cerca de 400 mg, cerca de 450 mg, ou cerca de 500 mg. Por exemplo, as composições descritas neste documento podem ter uma quantidade de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 300 mg, cerca de 350 mg, cerca de 400 mg, cerca de 450 mg ou cerca de 500 mg. Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma quantidade de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 79,7 mg. Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma quantidade de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 159,4 mg. Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma quantidade de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 159,4 mg, em que o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma quantidade de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 159,4 mg, em que o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma quantidade de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 159,4 mg, em que o tosilato de niraparib monoidratado é a Forma cristalina I com um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1. Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma quantidade de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 318,8 mg. Em algumas modalidades, as composições descritas neste documento têm uma quantidade de tosilato de niraparib monoidratado de cerca de 478,2 mg. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1.

*Excipientes farmacologicamente aceitáveis*

[074].Em alguns aspectos, a composição farmacêutica divulgada neste documento compreende um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Os excipientes farmacologicamente aceitáveis exemplificativos para as finalidades de composições farmacêuticas divulgadas neste documento incluem, mas não estão limitados a, ligantes, desintegrantes, superdesintegrantes, lubrificantes, diluentes, preenchedores, aromatizantes, glidantes, sorventes, solubilizantes, agentes quelantes, emulsificantes, agentes espessantes, dispersantes, estabilizadores, agentes de suspensão, adsorventes, agentes de granulação, conservantes, tampões, agentes de coloração e edulcorantes ou combinações destes. Exemplos de ligantes incluem celulose microcristalina, hidroxipropil metilcelulose, polímero carboxivinílico, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, carboximetilcelulose cálcica, carboximetilcelulose sódica, ceratonia, quitosana, óleo de semente de algodão, dextratos, dextrina, etilcelulose, gelatina, glicose, behenato de gliceril, polissacarídeo de galactomanana, hidroxietil celulose, hidroxietilmetil celulose, hidroxipropil celulose, hipromelose, inulina, lactose, silicato de magnésio e alumínio, maltodextrina, metilcelulose, poloxâmero, policarbofil, polidextrose, polietilenoglicol, óxido de polietileno, polimetacrilatos, alginato de sódio, sorbitol, amido, sacarose, óleo de girassol, óleo vegetal, tocofersolano, zeína ou combinações destes. Exemplos de desintegrantes incluem hidroxipropil metilcelulose (HPMC), hidroxipropil celulose pouco substituída (L-HPC), croscarmellose sódica, glicolato de amido de sódio, lactose, silicato de alumínio e magnésio, metilcelulose, potássio de polacrilina, alginato de sódio, amido ou combinações destes. Exemplos de um lubrificante incluem ácido esteárico, fumarato de estearil de sódio, behenato de gliceril, estearato de cálcio, monoestearato de glicerina, palmistearato de glicerila, lauril sulfato de magnésio, óleo mineiral, ácido palmítico, poloxâmero, polietilenoglicol, benzoato de sódio, cloreto de sódio, lauril sulfato de sódio, estearato de zinco, benzoato de potássio, estearato de magnésio ou combinações



destes. Exemplos de diluentes incluem talco, alginato de amônio, carbonato de cálcio, lactato de cálcio, fosfato de cálcio, silicato de cálcio, sulfato de cálcio, celulose, acetato de celulose, amido de milho, dextratos, dextrina, dextrose, eritritol, etilcelulose, frutose, ácido fumárico, palmitoestearato de glicerila, isomalte, caulim, lactitol, lactose, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, maltodextrina, maltose, manitol, celulose microcristalina, polidextrose, polimetacrilatos, simeticona, alginato de sódio, cloreto de sódio, sorbitol, amido, sacarose, sulfobutileter  $\beta$ -ciclodextrina, tragacanto, trealose, xilitol ou combinações destes. Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é hidroxipropil metilcelulose (HPMC). Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é hidroxipropilcelulose pouco substituída (L-HPC). Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é lactose. Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é lactose monoidratada. Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é estearato de magnésio. Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é lactose monoidratada e estearato de magnésio.

[075].Vários preenchedores ou diluentes úteis incluem, mas não estão limitados a carbonato de cálcio (Barcroft™, MagGran™, Millicarb™, Pharma- Carb™, Precarb™, Sturcal™, Vivapres Ca™), fosfato de cálcio, anidro dibásico (Emcompress™ Anhydrous™, Fujicalin™), fosfato de cálcio, di-hidrato dibásico (Calstar™, Di-Cafos™, Emcompress™), fosfato de cálcio dibásico (Tri-Cafos™, TRI- TAB™), sulfato de cálcio tribásico (Destab™, Drierite™, Snow White™, Cal-Tab™, Compactrol™), celulose em pó (Arbocel™, Elcema™, Sanacet™), celulose monocristalina silicificada, acetato de celulose, açúcar compressível (Di- Pac™), açúcar de confeitiro, dextratos (Candex™, Emdex™), dextrina (Avedex™, Caloreen™, Primogran W™), dextrose (Caridex™, Dextrofin™, Tab fine D-IOO™), frutose (Fructofin™, Krystar™), caulim (Lion™, Sim 90™), lactitol (Finlac DC™, Finlac MCX™), lactose (Anhydrox™, CapsuLac™, Fast-Flo™, FlowLac™, GranuLac™, InhaLac™, Lacto-

chem™, Lactohaie™, Lactopress™, Microfme™, Microtose™, Pharmatose™, Prisma Lac™, Respitose™, SacheLac™, SorboLac™, Super-Tab™, Tablettose™, Wyndale™, Zeparox™) lactose monoidratada, carbonato de magnésio, óxido de magnésio (MagGran MO™), maltodextrina (C\*Dry MD™, Lycatab DSH™, Maldex™, Maita-gran™, Maltrin™, Maltrin QD™, Paselli MD 10 PH™, Star-Dri™), maltose (Advantose 100™), manitol (Mannogem™, Pearlitol™), celulose microcristalina (Avicel PH™, Cellex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcocel™, Pharmacel™, Tabulose™, Vivapur™), polidextrose (Litesse™), simeticona (Dow Corning Q7- 2243 LVA™, Cow Coming Q7-2587™, Sentry Simethicone™), alginato de sódio (Keltone™, Protanal™), cloreto de sódio (Alberger™), sorbitol (Liponec 70-NC™, Liponic 76-NCv, Meritol™, Neosorb™, Sorbitol Instant™, Sorbogem™), amido (Flufiex W™, Instant Pure-Cote™, Melojei™, Meritena Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure- Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™), amido pregelatinizado, sacarose, trealose e xilitol ou misturas destes.

[076].Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 5-90% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 5-80% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 5-70% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 5-60% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 5-50% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 5-40% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 5-30% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidrata-

da, está presente em uma quantidade de cerca de 25-90% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 25-80% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 25-70% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 25-60% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 25-50% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 25-40% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 40-90% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 40-80% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 40-70% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 40-60% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 40-50% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 40% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 50% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 60% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 70% em peso. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 80% em peso.

[077].Em algumas modalidades, um preenchedor tal como lactose monoidratada está presente em uma quantidade de cerca de 25 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 50 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 150 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 200 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 250 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 300 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 350 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 400 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 450 mg a cerca de 1000 mg, ou de cerca de 500 mg a cerca de 1000 mg. Em algumas modalidades, um preenchedor tal como lactose monoidratada pode estar presente em uma quantidade de cerca de 25 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 50 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 150 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 200 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 250 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 300 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 350 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 400 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 450 mg a cerca de 1000 mg, ou de cerca de 500 mg a cerca de 1000 mg.

[078].Em algumas modalidades, um preenchedor tal como lactose monoidratada está presente em uma quantidade de cerca de 25 mg a cerca de 50 mg, de cerca de 50 mg a cerca de 100 mg, de cerca de 100 mg a cerca de 150 mg, de cerca de 150 mg a cerca de 200 mg, de cerca de 200 mg a cerca de 250 mg, de cerca de 250 mg a cerca de 300 mg, de cerca de 300 mg a cerca de 350 mg, de cerca de 350 mg a cerca de 400 mg, de cerca de 400 mg a cerca de 450 mg, de cerca de 450 mg a cerca de 500 mg, ou de cerca de 500 mg a cerca de 550 mg. Em algumas modalidades, um preenchedor tal como lactose monoidratada poder estar presente em uma quantidade de cerca de 25 mg a cerca de 50 mg, de cerca de 50 mg a cerca de 100 mg, de cerca de 100 mg a cerca de 150 mg, de cerca de 150 mg a cerca de 200 mg, de cerca de 200 mg a cerca de 250 mg, de cerca de 250 mg a cerca de 300 mg, de cerca de 300 mg a cerca de 350 mg, de cerca de 350 mg a cerca de 400 mg, de cerca de 400 mg a cerca de 450 mg, de cerca de 450 mg a cerca de 500 mg, ou de

cerca de 500 mg a cerca de 550 mg.

[079].Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 15 mg, cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 300 mg, cerca de 350 mg, cerca de 400 mg, cerca de 450 mg, ou cerca de 500 mg. Por exemplo, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, pode estar presente em uma quantidade de cerca de 15 mg, cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 300 mg, cerca de 350 mg, cerca de 400 mg, cerca de 450 mg, ou cerca de 500 mg. Em algumas modalidades, um preenchedor tal como lactose monoidratada está presente em uma quantidade de cerca de 334,2 mg. Em algumas modalidades, um preenchedor tal como lactose monoidratada está presente em uma quantidade de cerca de 254,5 mg. Em algumas modalidades, um preenchedor tal como lactose monoidratada está presente em uma quantidade de cerca de 174,8 mg. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 95,1 mg. Em algumas modalidades, um preenchedor, tal como lactose monoidratada, está presente em uma quantidade de cerca de 15,4 mg.

[080].Vários desintegrantes incluem, mas não estão limitados a ácido algínico (Protacid™, Satialgine H8™), fosfato de cálcio, tribásico (TRI-TAB™), carboximetilcelulose cálcica (ECG 505™), carboximetilcelulose sódica (Akucell™, Finnfix™, Nymcel Tylose CB™), dióxido de silicone coloidal (Aerosil™, Cab-O-Sil™, Wacker HDK™), croscarmelose sódica (Ac-Di-Sol™, Pharmacel XL™, Primellose™, Solu-tab™, Vivasol™), crospovidona (Collison CL™, Collison CL-M™, Polyplasdone XL™), docusato sódico, goma guar (Meyprodor™, Meyprofm™, Meyproguar™), hidroxipropil celulose pouco substituída, silicato de magnésio e alumínio (Magnabite™, Neusilin™, Pharmsorb™, Veegum™), metilcelulose (Methocel™, Metolose™), celu-

lose microcristalina (Avicel PH™, Ceolus KG™, Emcoel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Vivapur™), povidona (Collison™, Plasdone™) alginato de sódio (Kelcosol™, Ketone™, Protanal™), glicolato de amido de sódio, potássio de polacrilina (Amberlite IRP88™), celulose microcristalina silicificada (ProSotv™), amido (Aytex P™, Fluftex W™, Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure- Cote™, Pure- Dent™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) ou amido pregelatinizado (Lycatab PGS™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spreess B820™, Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™), ou mistura destes. Em algumas modalidades, um desintegrante é opcionalmente usado em uma quantidade de cerca de 0-10% em peso. Em algumas modalidades, um desintegrante está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 mg a 0,5 mg, 0,5 mg a 1 mg, 1 mg a 2 mg, 2 mg a 2,5 mg, 2,5 mg a 5 mg, 5 mg a 7,5 mg, 7 mg a 9,5 mg, 9 mg a 11,5 mg, 11 mg a 13,5 mg, 13 mg a 15,5 mg, 15 mg a 17,5 mg, 17 a 19,5 mg, 19 mg a 21,5 mg, 21 mg a 23,5 mg, 23 mg a 25,5 mg, 25 mg a 27,5 mg, 27 mg a 30 mg, 29 mg a 31,5 mg, 31 mg a 33,5 mg, 33 mg a 35,5 mg, 35 mg a 37,5 mg, 37 mg a 40 mg, 40 mg a 45 mg, 45 mg a 50 mg, 50 mg a 55 mg, 55 mg a 60 mg, 60 mg a 65 mg, 65 mg a 70 mg, 70 mg a 75 mg, 75 mg a 80 mg, 80 mg a 85 mg, 85 mg a 90 mg, 90 mg a 95 mg ou 95 a 100 mg. Em algumas modalidades, um desintegrante está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 11 mg, 13 mg, 15 mg, 17 mg, 19 mg, 21 mg, 23 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 31,5 mg, 33,5 mg, 35,5 mg, 37,5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg ou 100 mg.

[081].Vários lubrificantes úteis incluem, mas não estão limitados a estearato de cálcio (HyQual™), monoestearato de glicerina (Imwitor™ 191e 900, Kessco GMS5™, 450 e 600, Myvaplex 600P™, Myvatex™, Rita GMS™, Stepan GMS™, Tegin™, Tegin™ 503 e 515, Tegin 4100™, Tegin M™, Unimate GMS™), behenato

de gliceril (Compritol 888 ATO™), palmitoestearato de gliceril (Precirol ATO 5™), óleo de castor hidrogenado (Castorwax MP 80™, Croduret™, Cutina HR™, FancoI™, Simulsol 1293™), óleo vegetal hidrogenado 0 tipo I (Sterotex™, Dynasan P60™, Hydrocote™, Lipovol HS-K™, Sterotex HM™), laurel sulfato de magnésio, estearato de magnésio, triglicerídeos de cadeia média (Captex 300™, Labrafac CC™, Miglyol 810™, Neobee M5™, Nesatol™, Waglinol 3/9280™), poloxâmero (Pluronic™, Synperonic™), polietileno glicol 5 (Carbowax Sentry™, Lipo™, Lipoxol™, Lutrol E™, Pluriol E™), benzoato de sódio (Antimol™), cloreto de sódio, laurel sulfato de sódio (Elfan 240™, Texapon KI 2P™), fumarato estearil de sódio (Pruv™), ácido estárico (Hystrene™, industrene™, Kortacid 1895™, Pristerene™), talco (Altaic™, Luzenac™, Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, 0 Magsil Star™, Superiore™), estearato de sacarose (Surfhope SE Pharma D-1803 F™) e estearato de zinco (HyQual™) ou misturas destes. Exemplos de lubrificantes adequados incluem, mas não estão limitados a estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, ácido esteárico, talco, behenato de gliceril, polietilenoglicol, polímeros de óxido de polietileno, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio, oleato de sódio, fumarato de estearil de sódio, DL-leucina, sílica coloidal e outros, conforme conhecido na técnica. Em algumas modalidades, um lubrificante é estearato de magnésio.

[082]. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,1-5% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,1-2% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,1-1% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,1-0,75% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,1-5% em peso. Em algumas moda-

lidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,2-5% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,2-2% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,2-1% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,2-0,75% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,3% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,4% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,5% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,6% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, está presente em uma quantidade de cerca de 0,7% em peso. Em algumas modalidades, um lubrificante está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 mg a 0,05 mg, 0,05 mg a 0,1 mg, 0,1 mg a 0,2 mg, 0,2 mg a 0,25 mg, 0,25 mg a 0,5 mg, 0,5 mg a 0,75 mg, 0,7 mg a 0,95 mg, 0,9 mg a 1,15 mg, 1,1 mg a 1,35 mg, 1,3 mg a 1,5 mg, 1,5 mg a 1,75 mg, 1,75 a 1,95 mg, 1,9 mg a 2,15 mg, 2,1 mg a 2,35 mg, 2,3 mg a 2,55 mg, 2,5 mg a 2,75 mg, 2,7 mg a 3,0 mg, 2,9 mg a 3,15 mg, 3,1 mg a 3,35 mg, 3,3 mg a 3,5 mg, 3,5 mg a 3,75 mg, 3,7 mg a 4,0 mg, 4,0 mg a 4,5 mg, 4,5 mg a 5,0 mg, 5,0 mg a 5,5 mg, 5,5 mg a 6,0 mg, 6,0 mg a 6,5 mg, 6,5 mg a 7,0 mg, 7,0 mg a 7,5 mg, 7,5 mg a 8,0 mg, 8,0 mg a 8,5 mg, 8,5 mg a 9,0 mg, 9,0 mg a 9,5 mg, ou 9,5 mg a 10,0 mg. Em algumas modalidades, um lubrificante está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,7 mg, 0,9 mg, 1,1 mg, 1,3 mg, 1,5 mg, 1,7 mg, 1,9 mg, 2 mg, 2,3 mg, 2,5 mg, 2,75 mg, 3,0 mg, 3,1 mg, 3,3 mg, 3,5 mg, 3,7 mg, 4,0 mg, 4,5 mg, 5,0



mg, 5,5 mg, 6,0 mg, 6,5 mg, 7,0 mg, 7,5 mg, 8,0 mg, 8,5 mg, 9,0 mg, 9,5 mg ou 10,0 mg.

[083].Vários deslizantes úteis incluem, mas não estão limitados a fosfato de cálcio tribásico (TRI- TAB™), silicato de cálcio, celulose em pó (Sanacel™, Solka-Floe™), dióxido de silicone coloidal (Aerosil™, Cab-O-Sil M-5P™, Wacker HDK™), silicato de magnésio, trissilicato de magnésio, amido (Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) e talco (Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, Magsil Star™, Superiore™), ou misturas destes. Em algumas modalidades, um deslizante é opcionalmente usado em uma quantidade de cerca de 0-15% em peso. Em algumas modalidades, um envidraçante está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 mg a 0,5 mg, 0,5 mg a 1 mg, 1 mg a 2 mg, 2 mg a 2,5 mg, 2,5 mg a 5 mg, 5 mg a 7,5 mg, 7 mg a 9,5 mg, 9 mg a 11,5 mg, 11 mg a 13,5 mg, 13 mg a 15,5 mg, 15 mg a 17,5 mg, 17 q 19,5 mg, 19 mg a 21,5 mg, 21 mg a 23,5 mg, 23 mg a 25,5 mg, 25 mg a 27,5 mg, 27 mg a 30 mg, 29 mg a 31,5 mg, 31 a 33,5 mg, 33 mg a 35,5 mg, 35 mg a 37,5 mg, 37 mg a 40 mg, 40 mg a 45 mg, 45 mg a 50 mg, 50 mg a 55 mg, 55 mg a 60 mg, 60 mg a 65 mg, 65 mg a 70 mg, 70 mg a 75 mg, 75 mg a 80 mg, 80 mg a 85 mg, 85 mg a 90 mg, 90 mg a 95 mg ou 95 mg a 100 mg. Em algumas modalidades, um envidraçante está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 11 mg, 13 mg, 15 mg, 17 mg, 19 mg, 21 mg, 23 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 31,5 mg, 33,5 mg, 35,5 mg, 37,5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg ou 100 mg.

[084].Surfactantes farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas são limitados a, surfactantes não iônicos e iônicos adequados para uso em formas de dosagem farmacêuticas. Surfactantes iônicos podem incluir um ou mais dentre surfactantes aniônicos, catiônicos ou zwitteriônicos. Vários surfactantes úteis incluem, mas não

estão limitados a lauril sulfato de sódio, monooleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato ou outro éster de sorbitano de polioxietileno, dioctilsulfossuccinato de sódio (DOSS), lecitina, álcool esteárico, álcool cetosteárico, colesterol, óleo de ricina de polioxietileno, glicerídeos de ácido graxo de polioxietileno, poloxâmero ou qualquer outro surfactante co-processado comercialmente disponível como SEPITRAP® 80 ou SEPITRAP® 4000 e misturas destes. Em algumas modalidades, o surfactante é opcionalmente usado em uma quantidade de cerca de 0-5% em peso. Em algumas modalidades, um surfactante está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 mg a 0,5 mg, 0,5 mg a 1 mg, 1 mg a 2 mg, 2 mg a 2,5 mg, 2,5 mg a 5 mg, 5 mg a 7,5 mg, 7 mg a 9,5 mg, 9 mg a 11,5 mg, 11 mg, 13,5 mg, 13 mg a 15,5 mg, 15 mg a 17,5 mg, 17 a 19,5 mg, 19 mg a 21,5 mg, 21 mg a 23,5 mg, 23 mg a 25,5 mg, 25 mg a 27,5 mg, 27 mg a 30 mg, 29 mg a 31,5 mg, 31 mg a 33,5 mg, 33 mg a 35,5 mg, 35 mg a 37,5 mg, 37 mg a 40 mg, 40 mg a 45 mg, 45 mg a 50 mg, 50 mg a 55 mg, 55 mg a 60 mg, 60 mg a 65 mg, 65 mg a 70 mg, 70 mg a 75 mg, 75 mg a 80 mg, 80 mg a 85 mg, 85 mg a 90 mg, 90 mg a 95 mg, ou 95 mg a 100 mg. Em algumas modalidades, um surfactante está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 11 mg, 13 mg, 15 mg, 17 mg, 19 mg, 21 mg, 23 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 31,5 mg, 33,5 mg, 35,5 mg, 37,5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, ou 100 mg.

#### *Estabilidade*

[085].Em algumas modalidades, a composição farmacêutica divulgada neste documento é estável por pelo menos cerca de: 30 dias, 60 dias, 90 dias, 6 meses, 1 ano, 18 meses, 2 anos, 3 anos, 4 anos ou 5 anos, por exemplo, cerca de 80%-100%, tal como cerca de: 80%, 90%, 95% ou 100% do agente farmacêutico ativo na composição farmacêutica é estável, por exemplo, conforme medido por Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC). Em algumas modalidades, cerca de 80%-

100% (por exemplo, cerca de: 90%-100% ou 95-100%) de niraparib ou um sal farmacêuticamente aceitável deste (por exemplo, tosilato de niraparib monoidratado) na composição farmacêutica divulgada neste documento é estável por pelo menos cerca de: 30, 60, 90, 180, 360, 540 ou 720 dias, por exemplo, mais de 90 dias, que podem ser medidos por HPLC. Em algumas modalidades, cerca de: 80%, 85%, 90%, 95% ou 100% (por exemplo, cerca de 95%) da Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado é estável por 30 dias ou mais.

[086].Em algumas modalidades, as formulações farmacêuticas descritas neste documento são estáveis em relação à degradação do composto (por exemplo, menos de 30% de degradação, menos de 25% de degradação, menos de 20% de degradação, menos de 15% de degradação, menos de 10% de degradação, menos de 8% de degradação, menos de 5% de degradação, menos de 3% de degradação, menos de 2% de degradação ou menos de 5% de degradação) por um período de qualquer um dentre pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 4 dias, pelo menos cerca de 5 dias, pelo menos cerca de 6 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 4 semanas, pelo menos cerca de 5 semanas, pelo menos cerca de 6 semanas, pelo menos cerca de 7 semanas, pelo menos cerca de 8 semanas, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de 24 meses ou pelo menos cerca de 36 meses sob condições de armazenamento (por exemplo, temperatura ambiente). Em algumas modalidades, as formulações descritas neste documento são estáveis em relação à degradação do composto durante um período de pelo menos cerca de 1 semana. Em algumas modalidades, as formulações descritas neste do-

cumento são estáveis em relação à degradação do composto durante um período de pelo menos cerca de 1 mês. Em algumas modalidades, as formulações descritas neste documento são estáveis em relação à degradação do composto durante um período de pelo menos cerca de 3 meses. Em algumas modalidades, as formulações descritas neste documento são estáveis em relação à degradação do composto durante um período de pelo menos cerca de 6 meses. Em algumas modalidades, as formulações descritas neste documento são estáveis em relação à degradação do composto durante um período de pelo menos cerca de 9 meses. Em algumas modalidades, as formulações descritas neste documento são estáveis em relação à degradação do composto durante um período de pelo menos cerca de 12 meses.

[087]. Métodos para avaliar a estabilidade de armazenamento químico de formas de dosagem sólidas sob condições de envelhecimento acelerado foram descritos na literatura. Vide, por exemplo, S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De Antonis, "The Application of Science and Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 7:205-2013 (2012); Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, et al. Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. Pharm Res 2007; 24(4):780-90; e S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Diaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens, Opportunities for Lean Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 9:259-271 (2014).

### *Cápsulas*

[088]. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é formulada em formas de dosagem farmacêuticas orais sólidas. As formas farmacêuticas sólidas de dosagem incluem, mas não estão limitadas a comprimidos, cápsulas, pós, grânulos e sachês. Por exemplo, a forma farmacêutica sólida oral sólida pode ser uma cápsula.

[089]. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz

de niraparib administrada a um sujeito através de uma forma de dosagem sólida está na faixa de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de niraparib administrada a um sujeito através de uma forma de dosagem sólida está na faixa de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de niraparib administrada a um sujeito através de uma forma de dosagem sólida está na faixa de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg, em que o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a forma de dosagem compreendendo niraparib como a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado com um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1. Em algumas modalidades, uma formulação de niraparib é administrada como uma forma de dosagem sólida em uma concentração de cerca de 50 mg a cerca de 100 mg. Em algumas modalidades, a formulação de niraparib é administrada como uma forma de dosagem sólida na concentração de cerca de 100 mg a cerca de 300 mg. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado substancialmente livre de Forma II e Forma III deste administrada a um sujeito por meio de uma forma de dosagem sólida pode ser de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg para 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg, 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a

500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de tosilato de niraparib monoidratado administrada a um sujeito por meio de uma forma de dosagem sólida pode ser de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg, por exemplo, de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg a 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg, 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg, ou 950 mg a 1000 mg. Em alguns aspectos, a forma de dosagem oral sólida pode ser administrada uma, duas ou três vezes por dia (b.i.d).

[090]. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de niraparib administrada a um sujeito através de uma forma de dosagem sólida pode ser de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 25 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg a 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg, 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg, ou 950 mg a 1000 mg. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de tosilato de niraparib monoidratado administrada a um sujeito por meio de uma forma de dosagem sólida pode ser de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 25 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a

115 mg, 110 mg para 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg, 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1. Em alguns aspectos, a forma de dosagem oral sólida pode ser administrada uma, duas ou três vezes por dia (b.i.d).

[091]. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de niraparib administrada a um sujeito através de uma forma de dosagem sólida pode ser de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 25 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg a 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg, 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg, ou 950 mg a 1000 mg. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de tosilato de niraparib monoidratado administrada a um sujeito por meio de uma forma de dosagem sólida pode ser de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg para 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a

300 mg , 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg. Em algumas modalidades, o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a composição em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de tosilato de niraparib monoidratado administrada a um sujeito por meio de uma forma de dosagem sólida é de cerca de 79,7 mg. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de tosilato de niraparib monoidratado administrada a um sujeito por meio de uma forma de dosagem sólida é de cerca de 159,4 mg. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de tosilato de niraparib monoidratado administrado a um sujeito através de uma forma de dosagem sólida é de cerca de 159,4 mg, em que o niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de tosilato de niraparib monoidratado administrada a um sujeito por meio de uma forma de dosagem sólida é de cerca de 318,8 mg. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de tosilato de niraparib monoidratado administrada a um sujeito por meio de uma forma de dosagem sólida é de cerca de 478,2 mg. Em alguns aspectos, a forma de dosagem oral sólida pode ser administrada uma, duas ou três vezes por dia (b.i.d).

[092]. Composições contempladas da presente invenção fornece uma quantidade terapeuticamente eficaz de niraparib durante um intervalo de cerca de 30 minutos a cerca de 8 horas após a administração, permitindo, por exemplo, adminis-



tração de uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, e etc., se desejado.

[093].Em algumas modalidades, a razão de peso de um ingrediente farmacêutico ativo (por exemplo, o tosilato de niraparib monoidratado é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III) a um ingrediente farmacêutico não ativo (por exemplo, lactose monoidratada) é de cerca de 1:10 a cerca de 10:1, respectivamente, por exemplo, cerca de 1:2, cerca de 1:3, cerca de 1:4, cerca de 1:5, cerca de 1:6, cerca de 1:7, cerca de 1:8, cerca de 1:9, cerca de 1:10, cerca de 10:1, cerca de 9:1, cerca de 8:1, cerca de 7:1, cerca de 6:1, cerca de 5:1, cerca de 4:1, cerca de 3:1, ou cerca de 2:1. Em algumas modalidades, a razão de peso de um ingrediente farmacêutico ativo (por exemplo, o tosilato de niraparib monoidratado é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III) a um ingrediente farmacêutico não ativo (por exemplo, estearato de magnésio) é de cerca de 10:1 a cerca de 100:1, respectivamente, por exemplo, cerca de 10:1, cerca de 20:1, cerca de 30:1, cerca de 40:1, cerca de 50:1, cerca de 60:1, cerca de 70:1, cerca de 80:1, ou cerca de 90:1. Em algumas modalidades, a razão de peso entre um ingrediente farmacêutico não ativo (por exemplo, lactose monoidratada ou estearato de magnésio) e um ingrediente farmacêutico ativo (por exemplo, o tosilato de niraparib monoidratado é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III) é de cerca de 3:2 a cerca de 11:1, de cerca de 3:1 a cerca de 7:1, de cerca de 1:1 a cerca de 5:1, de cerca de 9:2 a cerca de 11:2, de cerca de 4:2 a cerca de 6:2, cerca de 5:1, ou cerca de 2,5:1. Em algumas modalidades, a razão de peso de um ingrediente farmacêutico ativo (por exemplo, o tosilato de niraparib monoidratado é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III) a um ingrediente farmacêutico não ativo (por exemplo, lactose monoidratada ou estearato de magnésio) é de cerca de 1:1,6. Em algumas modalidades, a razão de peso de um ingrediente farmacêutico ativo (por exemplo, o tosilato de niraparib monoidratado é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III) a um ingredi-

ente farmacêutico não ativo (por exemplo, lactose monoidratada ou estearato de magnésio) é de cerca de 1:2. Em algumas modalidades, a razão de peso entre o tosilato de niraparib monoidratado e a lactose monoidratada é de cerca de 38:61, por exemplo, 38,32:61,18. Em algumas modalidades, a razão de peso entre o tosilato de niraparib monoidratado e o estearato de magnésio é de cerca de 77:1, por exemplo, 76,64:1.

[094].Em algumas modalidades, a razão de peso entre um primeiro ingrediente farmacêutico não ativo e um segundo ingrediente farmacêutico não ativo é de cerca de 5:1 a cerca de 200:1, respectivamente, por exemplo, cerca de 5:1, cerca de 10:1, cerca de 20:1, cerca de 40:1, cerca de 50:1, cerca de 75:1, cerca de 100:1, cerca de 110:1, cerca de 120:1, cerca de 130:1, cerca de 140:1, cerca de 150:1, cerca de 160:1, cerca de 170:1, cerca de 180:1, cerca de 190:1, ou cerca de 200:1. Em algumas modalidades, a razão de peso de lactose monoidratada para estearato de magnésio é de cerca de 120:1 a cerca de 125:1. Em algumas modalidades, a razão de peso entre lactose monoidratada e estearato de magnésio é de cerca de 122,36:1.

#### *Indicações Adequadas para Tratamento*

[095].Qualquer sujeito que tenha câncer, incluindo câncer de mama, câncer de ovário, câncer cervical, câncer do ovário epitelial, câncer do tubo de falópio, câncer peritoneal primário, câncer endometrial, câncer de próstata, câncer testicular, câncer pancreático, câncer de esôfago, câncer de cabeça e pescoço, câncer gástrico, câncer de bexiga, câncer de pulmão (por exemplo, adenocarcinoma, NSCLC e SCLC), câncer ósseo (por exemplo, osteossarcoma), câncer de cólon, câncer retal, câncer de tireoide, câncer no cérebro e no sistema nervoso central, glioblastoma, neuroblastoma, câncer neuroendócrino, câncer rabdoide, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, seminoma, melanoma, sarcoma (por exemplo, lipossarcoma), câncer de bexiga, câncer de fígado (por exemplo, carcinoma hepatocelular), câncer

de rim (por exemplo, carcinoma de células renais), distúrbios mieloides (por exemplo, LMA, LMC, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica) e distúrbios linfoides (por exemplo, leucemia, mieloma múltiplo, manto linfoma de células, ALL, CLL, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células pilosas) pode ser tratado com compostos e métodos descritos neste documento.

[096].Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer de ovário. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer epitelial de ovário. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer de tubo de falópio. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer peritoneal primário.

[097].Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer de ovário recorrente. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer epitelial de ovário recorrente. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer de tubo de falópio recorrente. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer peritoneal primário recorrente.

[098].Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer de ovário recorrente após uma resposta completa ou parcial a uma quimioterapia, tal como uma quimioterapia à base de platina. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer epitelial de ovário recorrente após uma resposta completa ou parcial a uma quimioterapia, tal como uma quimioterapia à base de platina. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer de tubo de falópio recorrente após uma resposta completa ou parcial a uma quimioterapia, tal como uma quimioterapia à base de platina. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer peritoneal primário recorrente após uma resposta completa ou parcial a uma quimioterapia, tal

como uma quimioterapia à base de platina.

[099].Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer de ovário recorrente, câncer de ovário epitelial recorrente, câncer de tubo de falópio recorrente e/ou câncer peritoneal primário recorrente após uma resposta completa ou parcial a uma quimioterapia à base de platina, em que os sujeitos começam o tratamento em no máximo 8 semanas após o seu regime mais recente contendo platina. Por exemplo, os sujeitos podem iniciar o tratamento com niraparib cerca de 7 semanas após o seu regime mais recente contendo platina. Por exemplo, os sujeitos podem iniciar o tratamento com niraparib cerca de 6 semanas após o seu regime mais recente contendo platina. Por exemplo, os sujeitos podem iniciar o tratamento com niraparib cerca de 6 semanas após o seu regime mais recente contendo platina. Por exemplo, os sujeitos podem iniciar o tratamento com niraparib cerca de 6 semanas após o seu regime mais recente contendo platina. Por exemplo, os sujeitos podem iniciar o tratamento com niraparib cerca de 5 semanas após o seu regime mais recente contendo platina. Por exemplo, os sujeitos podem iniciar o tratamento com niraparib cerca de 4 semanas após o seu regime mais recente contendo platina. Por exemplo, os sujeitos podem iniciar o tratamento com niraparib cerca de 3 semanas após o seu regime mais recente contendo platina. Por exemplo, os sujeitos podem iniciar o tratamento com niraparib cerca de 2 semanas após o seu regime mais recente contendo platina. Por exemplo, os sujeitos podem iniciar o tratamento com niraparib cerca de 1 semana após o seu regime mais recente contendo platina.

[0100].Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer de próstata.

[0101].Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com um câncer pediátrico. Cânceres pediátricos exemplares incluem, mas não estão limitados a, carcinoma adrenocortical, astrocitoma, tumor rabatoide teratoide atípico, tumores cerebrais, condroblastoma, tumor do plexo coroide, craniofaringioma, tumor desmoide, tumor neuroepitelial dismoplásico (DNT), endimoma, fibrossarcoma,

tumor de células germinativas do cérebro, glioblastoma multiforme, glioma pontino difuso, glioma de baixo grau, gliomatose cerebral, hepatoblastoma, histiocitose, tumor renal, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crônica (CML), lipossarcoma, câncer de fígado, linfoma de Burknot, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, histiocitoma fibroso maligno, melanoma, síndrome mielodisplásica, nefroblastoma, neuroblastoma, neurofibrosarcoma, osteossarcoma, astrocitoma pilocítico, retinoblastoma, tecido rabdomioma, sarcoma, sarcoma, sarcoma, rins tumor medular e tumor de Wilm.

[0102].Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com um câncer com uma dosagem de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg de niraparib ou sal farmaceuticamente aceitável deste, uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com um câncer com uma dosagem de 150 mg a 175 mg, 170 mg a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 295 mg, 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, ou 370 mg a 400 mg de niraparib uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com um câncer com uma dosagem de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, ou 100 mg de niraparib uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia.

[0103].Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer com uma dosagem de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115

mg, 110 mg a 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg, 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg de niraparib uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com câncer com uma dosagem de cerca de 5 mg a 7,5 mg, 7 mg a 9,5 mg, 9 mg a 11,5 mg, 11 mg a 13,5 mg, 13 mg a 15,5 mg, 15 mg a 17,5 mg, 17 a 19,5 mg, 19 mg a 21,5 mg, 21 mg a 23,5 mg, 23 mg a 25,5 mg, 25 mg a 27,5 mg, 27 mg a 30 mg, 30 mg a 35 mg, 35 mg a 40 mg, 40 mg a 45 mg, 45 mg a 50 mg, 50 mg a 55 mg, 55 mg a 60 mg, 60 a 65 mg, 65 mg a 70 mg, 70 mg a 75 mg, 75 mg a 80 mg, 80 mg a 85 mg, 85 mg a 90 mg, 90 mg a 95 mg ou 95 mg a 100 mg de niraparib uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia.

#### *Administração das Composições*

[0104].A dose recomendada das formulações de cápsula de niraparib descritas neste documento como monoterapia é de três cápsulas de 100 mg administradas por via oral uma vez ao dia, equivalente a uma dose diária total de 300 mg. Os pacientes podem ser incentivados a tomar a dose aproximadamente no mesmo horário todos os dias. A administração na hora de dormir pode ser um método potencial para controlar náuseas.

[0105].Conforme descrito neste documento, doses de 1 a 1000 mg de niraparib podem ser administradas para tratamento de sujeitos, e métodos e composições descritos neste documento podem compreender administração uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia de uma dose de até 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225

mg, 250 mg a 275 mg, 300 mg , 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia. Em algumas modalidades, a dose de niraparib é de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg para 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg , 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg, uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia. Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam sujeitos com um câncer com uma dosagem de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg a 275 mg, 300 mg , 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg de niraparib ou sal farmaceuticamente aceitável deste, uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia.

[0106].Em algumas modalidades, uma dose diária total de niraparib de 1 mg a 1000 mg, por exemplo, ou 50 a 300 mg, é administrada. Em algumas modalidades, a dose diária de niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a dose diária em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1. Em algumas modalidades, a dose diária total de niraparib administrada excede 100 mg por dia. Em algumas modalidades, a dose diária total de niraparib administrada excede 200 mg por dia. Em algumas modalidades, a dose diária total de niraparib

administrada excede 300 mg por dia. Em algumas modalidades, a dose diária total de niraparib administrada excede 400 mg por dia. Em algumas modalidades, a dose diária total de niraparib administrada excede 500 mg por dia.

[0107].Em algumas modalidades, a dose diária total de niraparib administrada não excede 500 mg por dia. Em algumas modalidades, a dose diária de niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a dose diária em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1. Em algumas modalidades, a dose diária total de niraparib administrada não excede 300 mg por dia. Em algumas modalidades, a dose diária total de niraparib administrada não excede 100 mg por dia. Em algumas modalidades, a dose diária total de niraparib administrada não excede 50 mg por dia. Em algumas modalidades, a dose diária total de niraparib é de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg para 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg , 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg. A dose diária total de niraparib é de cerca de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg. Em algumas modalidades, a dose diária de niraparib é o tosilato de niraparib monoidratado e é uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III. Outra modalidade fornece a dose



diária em que a Forma cristalina I de tosilato de niraparib monoidratado tem um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Figura 1.

[0108].Uma dose terapeuticamente eficaz de tosilato de niraparib monoidratado como uma Forma cristalina I substancialmente livre da Forma II e Forma III é de cerca de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg por dia. Em algumas modalidades, a quantidade de niraparib administrada diariamente é de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg para 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg , 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg por dia.

[0109].Em algumas modalidades, a quantidade de tosilato de niraparib monoidratado como Forma cristalina I livre de Forma II e Forma III que é administrada uma vez ao dia é de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg para 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg , 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg. Em algumas modalida-

des, a quantidade de niraparib administrada uma vez ao dia é de cerca de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg a 275 mg, 300 mg , 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg.

[0110].Em algumas modalidades, a quantidade de tosilato de niraparib monodratado como Forma cristalina I livre de Forma II e Forma III que é administrada duas vezes ao dia é de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg para 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg , 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg. Em algumas modalidades, a quantidade de niraparib administrada duas vezes ao dia é de cerca de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg a 275 mg, 300 mg , 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg.

[0111].Em algumas modalidades, a quantidade de tosilato de niraparib monodratado como Forma cristalina I livre de Forma II e Forma III que é administrada três vezes ao dia é de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg para 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg , 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg,

400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg. Em algumas modalidades, a quantidade de naraparib administrada três vezes ao dia é de cerca de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg.

[0112].Em algumas modalidades, o tosilato de niraparib monoidratado como uma Forma cristalina I substancialmente livre de Forma II e Forma III está presente em uma dose de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg, incluindo, mas não limitado a, cerca de 1 mg, 5 mg, 10,0 mg, 10,5 mg, 11,0 mg, 11,5 mg, 12,0 mg, 12,5 mg, 13,0 mg, 13,5mg, 14,0 mg, 14,5 mg, 15,0 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 30,5 mg, 31 mg, 31,5 mg, 32 mg, 32,5 mg, 33 mg, 33,5 mg, 34 mg, 34,5 mg, 35 mg, 35,5 mg, 36 mg, 36,5 mg, 37 mg, 37,5 mg, 38 mg, 38,5 mg, 39 mg, 39,5 mg, 40 mg, 40,5 mg, 41 mg, 41,5 mg, 42 mg, 42,5 mg, 43 mg, 43,5 mg, 44 mg, 44,5 mg, 45 mg, 45,5 mg, 46 mg, 46,5 mg, 47 mg, 47,5 mg, 48 mg, 48,5 mg, 49 mg, 49,5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 120,5 mg, 121 mg, 121,5 mg, 122 mg, 122,5 mg, 123 mg, 123,5 mg, 124 mg, 124,5 mg, 125 mg, 125,5 mg, 126 mg, 126,5 mg, 127 mg, 127,5 mg, 128 mg, 128,5 mg, 129 mg, 129,5 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg.

[0113].Em algumas modalidades, o tosilato de niraparib monoidratado como forma I cristalina substancialmente livre da Forma II e Forma III está presente em uma dose de cerca de 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 25 mg, 25 mg a 100 mg, 35 mg a 140 mg, 70 mg a 140 mg, 80 mg a 135 mg, 10 mg a 25 mg, 25 mg a 50 mg, 50 mg a 100 mg, 100 mg a 150 mg, 150 mg a 200 mg, 10 mg a 35 mg, 35 mg a 70 mg, 70 mg a 105 mg, 105 mg a 140 mg, 140 mg a 175 mg, ou 175 mg a 200 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 70 mg a 95 mg, 90 mg a 115 mg, 110 mg a 135 mg, 130 mg a 155 mg, 150 mg a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 mg a 215 mg, 210 mg a 235 mg, 230 mg a 255 mg, 250 mg a 275 mg, 270 mg a 300 mg, 290 mg a 315 mg, 310 mg a 335 mg, 330 mg a 355 mg, 350 mg a 375 mg, 370 mg a 400 mg, 400 mg a 450 mg, 450 mg a 500 mg, 500 mg a 550 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg.

#### *Frequência de Administração*

[0114].Em algumas modalidades, uma composição divulgada neste documento é administrada a um sujeito em necessidade dela uma vez. Em algumas modalidades, uma composição divulgada neste documento é administrada a um sujeito em necessidade dela mais de uma vez. Em algumas modalidades, uma primeira administração de uma composição divulgada neste documento é seguida por uma segunda administração de uma composição divulgada neste documento. Em algumas modalidades, uma primeira administração de uma composição divulgada neste documento é seguida por uma segunda e terceira administração de uma composição divulgada neste documento. Em algumas modalidades, uma primeira administração de uma composição divulgada neste documento é seguida por uma segunda, terceira e quarta administração de uma composição divulgada neste documento. Em algumas modalidades, uma primeira administração de uma composição divulgada neste documento é seguida por uma segunda, terceira, quarta e quinta administra-

ção de uma composição divulgada neste documento. Em algumas modalidades, uma primeira administração de uma composição divulgada neste documento é seguida por um tempo de férias do fármaco.

[0115].O número de vezes que uma composição é administrada a um sujeito em necessidade dela depende da critério de um profissional médico, do distúrbio, da gravidade do distúrbio e da resposta do sujeito à formulação. Em algumas modalidades, uma composição divulgada neste documento é administrada uma vez a um sujeito em necessidade dela com uma condição aguda suave. Em algumas modalidades, uma composição divulgada neste documento é administrada mais de uma vez a um sujeito em necessidade dela com uma condição aguda moderada ou severa. No caso em que a condição do paciente não melhorar, a critério do médico, a administração de niraparib pode ser administrada cronicamente, ou seja, por um período prolongado, incluindo durante toda a duração da vida do paciente, a fim de melhorar ou controlar ou limitar os sintomas da doença ou condição do paciente.

[0116].Em algumas modalidades, a composição de niraparib é administrada em intervalos de tempo predeterminados durante um período de tempo prolongado. Em algumas modalidades, a composição de niraparib é administrada uma vez por dia. Em algumas modalidades, a composição de niraparib é administrada a cada dois dias. Em algumas modalidades, a composição de niraparib é administrada ao longo de 1 semana, 2 semanas, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos, 5 anos, 6 anos, 7 anos, 8 anos, 9 anos, 10 anos, 11 anos ou 12-15 anos.

[0117].Em algumas modalidades, a composição de niraparib é administrada em doses com uma variação de concentração de niraparib dose-a-dose inferior a 50%, inferior a 40%, inferior a 30%, inferior a 20%, inferior a 10%, ou inferior a 5%.

[0118]. No caso em que o estado do paciente melhorar, a critério do médico, a administração do niraparib pode

ser administrada continuamente; alternativamente, a dose de fármaco administrada pode ser temporariamente reduzida ou temporariamente suspensa por um determinado período de tempo (*ou seja*, um "tempo de férias do fármaco"). A extensão do tempo de férias do fármaco pode variar entre cerca de 2 dias e 1 ano, incluindo somente a título de exemplo, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 10 dias, 12 dias, 15 dias, 20 dias, 28 dias, 35 dias, 50 dias, 70 dias, 100 dias, 120 dias, 150 dias, 180 dias, 200 dias, 250 dias, 280 dias, 300 dias, 320 dias, 350 dias e 365 dias. Uma primeira ou segunda redução de dose durante um tempo de férias do fármaco pode ser de 10%-100%, incluindo, a título de exemplo apenas, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% e 100%. Por exemplo, uma primeira ou segunda redução de dose durante um tempo de férias do fármaco pode ser uma dose reduzida de 5 mg a 1 mg, 10 mg a 5 mg, 20 mg a 10 mg, 25 mg a 10 mg, 50 mg a 25 mg, 75 mg a 50 mg, 75 mg a 25 mg, 100 mg a 50 mg, 150 mg para 75 mg, 100 mg a 25 mg, 200 mg a 100 mg, 200 a 50 mg, 250 mg a 100 mg, 300 mg a 50 mg, 300 mg a 100 mg, 300 mg a 200 mg, 400 mg a 50 mg , 400 mg a 100 mg, 400 mg a 200 mg, 500 mg a 50 mg, 500 mg a 100 mg, 500 mg a 250 mg, 1000 mg a 50 mg, 1000 mg a 100 mg ou 1000 mg a 500 mg, 550 mg a 600 mg, 600 mg a 650 mg, 650 mg a 700 mg, 700 mg a 750 mg, 750 mg a 800 mg, 800 mg a 850 mg, 850 mg a 900 mg, 900 mg a 950 mg ou 950 mg a 1000 mg. Por exemplo, uma primeira ou segunda redução de dose durante um tempo de férias do fármaco pode ser uma dose reduzida em 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg a 275 mg, 300 mg , 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ou 1000 mg.

[0119]. Uma vez que a melhora da condição do paciente ocorreu, uma dose de manutenção de niraparib será administrada, se necessário. Posteriormente, a

dosagem ou a frequência de administração, ou ambos, é opcionalmente reduzida, em função dos sintomas, a um nível no qual a doença, distúrbio ou condição melhorada é retida. Em certas modalidades, os pacientes necessitam de tratamento intermitente a longo prazo após qualquer recorrência dos sintomas.

### EXEMPLOS

[0120].Os exemplos a seguir ilustram algumas modalidades e aspectos da invenção. Será evidente para aqueles versados na técnica que várias modificações, adições, substituições e semelhantes podem ser realizadas sem alterar o espírito ou escopo da invenção, e tais modificações e variações são englobadas com a invenção, conforme definido nas reivindicações a seguir. A invenção divulgada neste documento é ilustrada ainda pelos exemplos a seguir, que de nenhuma maneira devem ser interpretados como sendo limitativos.

#### Técnicas Experimentais

##### *Difração de Pó de Raios X (XRPD)*

[0121].O Rigaku O sistema de difração de raios X Smart-Lab foi configurado para reflexão de geometria Bragg-Brentano usando um feixe de raios X de fonte de linha. A fonte de raios X é um tubo de Foco Fino Longo de Cu que foi operado a 40 kV e 44 Ma. Essa fonte fornece um perfil de feixe incidente na amostra que muda de uma linha estreita em ângulos altos para um retângulo amplo em ângulos baixos. As fendas de condicionamento de feixe são usadas na fonte de raios X de linha para garantir que o tamanho máximo do feixe seja inferior a 10 mm ao longo da linha e normal à linha. A geometria de Bragg-Brentano é uma geometria para focalização controlada por divergência passiva e recebimento de fendas com a própria amostra atuando como o componente de foco para a ótica. A resolução inerente da geometria de Bragg-Brentano é regulada em parte pelo raio de difratômetro e pela largura da fenda receptora usada. Normalmente, o Rigaku Smart-Lab é operado para fornecer larguras de pico de  $0,1^\circ 2\theta$  ou menos. A divergência axial do feixe de raios X é

controlada por fendas de solda de 5,0 graus nos caminhos de feixe incidente e difratado.

[0122].As amostras de pó foram preparadas em um suporte de Si de baixo fundo usando pressão manual leve para manter as superfícies de amostra planas e niveladas com a superfície de referência do suporte de amostra. Cada amostra foi analisada de 2 a 40 °2 $\theta$  usando uma varredura contínua de 6 °2 $\theta$  por minuto com um tamanho de etapa eficaz de 0,02 °2 $\theta$ . Salvo indicação em contrário, os estudos XPRD foram realizados em temperatura ambiente e umidade ambiente.

#### *Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)*

[0123].As análises de DSC foram realizadas usando um instrumento TA Instruments Q2000. A calibração de temperatura do instrumento foi realizada usando índio. A célula DSC foi mantida sob uma purga de nitrogênio de ~50 MI por minuto durante cada análise. A amostra foi colocada em um prato de alumínio padrão frizado e foi aquecida de 25 °C a 350 °C a uma taxa de 10 °C por minuto.

#### *Análise de Sorção Dinâmica de Vapor (DVS)*

[0124].As análises de DVS foram realizadas com o analisador de sorção dinâmica de vapor TA Instruments Q5000. O instrumento foi calibrado com pesos padrão e um padrão de brometo de sódio para umidade. As amostras foram analisadas a 25 °C com um tempo de equilíbrio máximo de 60 minutos em etapas de 10% de umidade relativa () de 5 a 95% de RH (ciclo de adsorção) e de 95 a 5% de RH (ciclo de dessorção).

#### Exemplo 1: Estudos de Atividade Aquosa

[0125].Experimentos de pasta fluida projetados para fornecer uma faixa de atividades de água foi realizado em misturas de solventes contendo água e dimetilsulfóxido (Tabela 1). O anidrato parece ser a forma preferida em atividades de água de 0,11 ou menos e o monoidrato parece ser o formato preferido em atividades de água de 0,22 ou mais. O halo amorfo observado em muitos dos padrões é devido



ao solvente. As amostras foram analisadas enquanto molhadas para evitar alterações, tais como a conversão do hidrato para o anidrato, da secagem.

Tabela 1

| Solvente<br>(% de água em DMSO) | Atividade<br>aquosa | Tempo<br>(dias) | Resultado<br>de XRPD |
|---------------------------------|---------------------|-----------------|----------------------|
| 0                               | 0                   | 2               | anidrato             |
| 9,8                             | 0,11                | 2               | anidrato             |
| 17,2                            | 0,22                | 2               | hidratado            |
| 27,6                            | 0,38                | 2               | hidratado            |
| 43,3                            | 0,60                | 2               | hidratado            |
| 82,8                            | 0,84                | 2               | hidratado            |
| 100,0                           | 1,00                | 2               | hidratado            |

Exemplo 2: Preparação da Forma I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida

[0126].Um lote de tosilato de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida que é uma mistura da Forma I, Forma II e Forma III são dissolvidos em água:DMSO/200:1 para atingir uma concentração de cerca de 0,15 M. A mistura resultante é aquecida até que ocorra a dissolução e é então resfriada a cerca de 25 °C durante a noite. O sólido resultante é coletado, seco e analisado por difração de pó de raios X, calorimetria exploratória diferencial, espectroscopia de Raman, espectroscopia infravermelha, sorção dinâmica de vapor de água ou qualquer combinação destes, para determinar a presença da Forma II ou Forma III. A Fig. 6 fornece uma comparação de sobreposição dos padrões de difração de pó de raios X para a Forma I e Forma III. A Fig. 9 fornece uma comparação de sobreposição dos padrões de difração de pó de raios X para a Forma I, Forma II e Forma III.

Exemplo 3: Preparação de Forma Anidra III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida

[0127].4-toluenossulfonato de niraparib monoidratado (3,01 g) foi suspenso em 110 mL de tolueno e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 2 horas, coletando tolueno/água em uma trap de Dean-Stark. Observou-se uma pequena quantidade de água na armadilha. A pasta fluida foi deixada resfriar à temperatura ambiente, filtrada a vácuo e os sólidos secos ao ar.

Exemplo 4: Caracterização de Forma I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida

*Difração de pó de raios X*

As Figuras 1 e 6 fornecem o padrão de difração de pó de raios X para Forma cristalina I monoidratada de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A Tabela 2 apresenta uma lista das reflexões.

TABELA 2

| Pos. [°2 $\theta$ .] | Espaçamento de d [Å] | Altura [cts] | FWHM [°2 $\theta$ .] |
|----------------------|----------------------|--------------|----------------------|
| 6,5879               | 13,40619             | 460,5        | 0,5288               |
| 6,985                | 12,64485             | 477,57       | 0,823                |
| 9,0602               | 9,75275              | 2868,98      | 0,4263               |
| 9,524                | 9,27879              | 78535,62     | 0,1109               |
| 11,7927              | 7,49835              | 1707,43      | 0,1243               |
| 12,355               | 7,15828              | 54936,48     | 0,1168               |
| 12,6092              | 7,01457              | 1188,76      | 0,0993               |
| 13,2213              | 6,69113              | 35563,92     | 0,1254               |
| 13,5062              | 6,55063              | 569,25       | 0,3698               |
| 13,8394              | 6,39368              | 6772,92      | 0,1125               |
| 13,9958              | 6,32258              | 6011,08      | 0,1324               |
| 14,1943              | 6,23457              | 16335,01     | 0,1248               |
| 14,6912              | 6,0248               | 24730,51     | 0,1255               |

|         |         |          |        |
|---------|---------|----------|--------|
| 14,858  | 5,95753 | 27991,59 | 0,1169 |
| 15,0707 | 5,87396 | 18385,48 | 0,1353 |
| 15,3794 | 5,75672 | 2780,53  | 0,1073 |
| 15,5881 | 5,68013 | 3779,59  | 0,1025 |
| 16,3332 | 5,42265 | 9823,46  | 0,1415 |
| 16,617  | 5,33067 | 2329,47  | 0,201  |
| 17,4264 | 5,08485 | 50122,63 | 0,1333 |
| 17,573  | 5,04276 | 8100,61  | 0,3643 |
| 17,8849 | 4,95552 | 2229,24  | 0,1546 |
| 18,427  | 4,81093 | 204163,1 | 0,1721 |
| 18,8482 | 4,70436 | 3012,17  | 0,1544 |
| 19,177  | 4,62444 | 14586,06 | 0,166  |
| 19,4706 | 4,55535 | 8731,12  | 0,1299 |
| 19,9266 | 4,45213 | 21822,89 | 0,1538 |
| 20,2412 | 4,38364 | 6045,22  | 0,1614 |
| 21,0044 | 4,22605 | 63640,16 | 0,1445 |
| 21,5548 | 4,11937 | 10560,25 | 0,1515 |
| 22,2131 | 3,99876 | 753,36   | 0,1605 |
| 22,9905 | 3,86526 | 4058,7   | 0,1646 |
| 23,1768 | 3,83462 | 7387,16  | 0,1302 |
| 23,6115 | 3,76499 | 6636,48  | 0,3093 |
| 23,8073 | 3,73447 | 3271,55  | 0,0929 |
| 24,2164 | 3,6723  | 21759,7  | 0,1697 |
| 24,4265 | 3,64119 | 6345,06  | 0,161  |
| 24,9128 | 3,5712  | 103096   | 0,1575 |
| 25,5764 | 3,48002 | 47498,83 | 0,1529 |
| 26,0348 | 3,41979 | 99687,98 | 0,1845 |

|         |         |          |        |
|---------|---------|----------|--------|
| 26,9234 | 3,3089  | 32700,42 | 0,1866 |
| 27,4696 | 3,24434 | 21472,77 | 0,1595 |
| 27,9243 | 3,19253 | 1792,33  | 0,1146 |
| 28,3295 | 3,14778 | 1967,85  | 0,8105 |
| 28,6335 | 3,11505 | 13930,93 | 0,1549 |
| 29,1807 | 3,05787 | 12702,19 | 0,1798 |
| 29,6703 | 3,00852 | 6677,41  | 0,4434 |
| 29,9963 | 2,97655 | 16868,65 | 0,1759 |
| 30,3008 | 2,94733 | 6812,67  | 0,1494 |
| 30,508  | 2,92779 | 14421,1  | 0,1956 |
| 31,0316 | 2,87957 | 5755,4   | 0,1828 |
| 31,5213 | 2,83594 | 5497,13  | 0,179  |
| 32,575  | 2,74657 | 498,46   | 0,1586 |
| 32,9187 | 2,71867 | 3851,61  | 0,2345 |
| 33,532  | 2,67034 | 2240,41  | 0,2865 |
| 33,8569 | 2,64546 | 1516,95  | 0,2802 |
| 34,4808 | 2,599   | 1196,67  | 0,1616 |
| 35,0202 | 2,5602  | 3988,39  | 0,2523 |
| 35,4178 | 2,53236 | 2443,9   | 0,1374 |
| 35,5372 | 2,52412 | 2795     | 0,2115 |
| 36,1608 | 2,48202 | 5523,84  | 0,2396 |
| 37,3996 | 2,4026  | 5344,49  | 0,2021 |
| 37,7359 | 2,38196 | 1623,87  | 0,2622 |
| 38,2141 | 2,35324 | 4115,75  | 0,203  |
| 38,55   | 2,33351 | 1414,01  | 0,1982 |
| 38,8559 | 2,31584 | 6323,46  | 0,1835 |
| 30,508  | 2,92779 | 14421,1  | 0,1956 |

|         |         |        |        |
|---------|---------|--------|--------|
| 31,0316 | 2,87957 | 5755,4 | 0,1828 |
|---------|---------|--------|--------|

*Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)*

[0128].Figura 2 mostra um padrão de Calorimetria Exploratória Diferencial para Forma cristalina I monoidratada de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A curva de DSC do monoidrato exibe uma endotermia em aproximadamente 154 °C, o que é provavelmente devido à desidratação seguida por uma endotermia em aproximadamente 231 °C, provavelmente devido à fusão.

*Análise de Sorção Dinâmica de Vapor (DVS)*

[0129].Figura 5 mostra um padrão dinâmico de sorção de vapor de água exemplificativo para Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A curva de DVS do monoidrato indica que o monoidrato não é higroscópico. Após o experimento, as amostras foram analisadas por XRPD. O monoidrato permaneceu inalterado.

Exemplo 5: Caracterização de Forma III anidra de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida

*Difração de pó de raios X*

[0130].As Figuras 6 e 7 fornecem o padrão de difração de pó de raios X para Forma cristalina anidra III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A Tabela 3 apresenta uma lista das reflexões.

TABELA 3

| Pos. [°2 $\theta$ .] | Espaçamento de d [Å] | Altura [cts] | FWHM [°2 $\theta$ .] |
|----------------------|----------------------|--------------|----------------------|
| 7,8499               | 11,25339             | 895,67       | 0,1707               |
| 9,5009               | 9,30126              | 2320,94      | 0,1654               |
| 10,2259              | 8,64344              | 4750,18      | 0,2032               |
| 10,9698              | 8,05886              | 18992,07     | 0,164                |
| 11,2525              | 7,85708              | 10175,98     | 0,1595               |

|         |         |          |        |
|---------|---------|----------|--------|
| 11,7171 | 7,54655 | 3014,31  | 0,1668 |
| 12,1661 | 7,26901 | 1145,84  | 0,2273 |
| 12,9299 | 6,84128 | 6553,68  | 0,1857 |
| 13,5713 | 6,51937 | 14717,58 | 0,1828 |
| 14,1376 | 6,25944 | 13082,42 | 0,2387 |
| 15,78   | 5,61146 | 13659,23 | 0,236  |
| 16,6445 | 5,3219  | 10574,32 | 0,39   |
| 16,8657 | 5,25261 | 9058,46  | 0,3716 |
| 17,4485 | 5,07847 | 51335,75 | 0,2087 |
| 17,814  | 4,97508 | 86267,17 | 0,1798 |
| 18,0524 | 4,90991 | 19854,59 | 0,2729 |
| 18,9679 | 4,67494 | 123782,4 | 0,199  |
| 19,1913 | 4,62102 | 31339,04 | 0,4525 |
| 19,9466 | 4,44771 | 3909,81  | 0,1923 |
| 20,5575 | 4,3169  | 10356,35 | 0,2796 |
| 21,2948 | 4,16907 | 3968,5   | 0,4668 |
| 22,0804 | 4,02248 | 4071,42  | 0,1664 |
| 22,7882 | 3,89912 | 32060,48 | 0,3358 |
| 23,7401 | 3,74489 | 21269,23 | 0,2247 |
| 24,8296 | 3,58298 | 11374,86 | 0,3818 |
| 25,2491 | 3,5244  | 9642,6   | 0,2188 |
| 25,471  | 3,49419 | 12822,77 | 0,2109 |
| 25,9789 | 3,42702 | 898,11   | 0,3533 |
| 26,5278 | 3,35734 | 1135,46  | 0,3302 |
| 26,9336 | 3,30767 | 8691,48  | 0,176  |
| 27,3191 | 3,26186 | 4697,95  | 0,304  |
| 27,5324 | 3,23707 | 7412,05  | 0,279  |

|         |         |         |        |
|---------|---------|---------|--------|
| 28,3515 | 3,14539 | 5097,68 | 0,1787 |
| 29,1345 | 3,06262 | 4974,1  | 0,254  |
| 29,6226 | 3,01325 | 685,05  | 0,0679 |
| 30,06   | 2,97039 | 3581,07 | 0,1928 |
| 30,6913 | 2,91071 | 1865,07 | 0,223  |
| 31,7871 | 2,81283 | 8828,05 | 0,5478 |
| 32,9385 | 2,71709 | 884,34  | 0,3145 |
| 33,3656 | 2,68328 | 1576,57 | 0,2445 |
| 34,2199 | 2,61822 | 1660,9  | 0,3393 |
| 34,9489 | 2,56526 | 699,93  | 0,2234 |
| 36,0738 | 2,4878  | 1800,14 | 0,2491 |
| 36,7177 | 2,44564 | 2321,23 | 0,3452 |
| 37,1849 | 2,41597 | 800,76  | 0,3354 |
| 38,4831 | 2,33741 | 2823,91 | 0,3912 |
| 38,7512 | 2,32185 | 925,86  | 0,3342 |
| 39,0789 | 2,30313 | 877,67  | 0,3596 |
| 39,8123 | 2,26238 | 765,08  | 0,5313 |

#### *Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)*

[0131].Figura 2 mostra um padrão de Calorimetria Exploratória Diferencial exemplificativo para Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A curva de DSC do anidrato exibe uma endotermia em aproximadamente 230 °C, o que provavelmente é devido à fusão.

#### *Análise de Sorção Dinâmica de Vapor (DVS)*

[0132].A Figura 8 mostra um padrão dinâmico de sorção de vapor de água exemplificativo para Forma cristalina anidra III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida. A curva de DVS do anidrato é muito higroscópica e mostrou um ganho de peso de aproximadamente 15,8% até 95% de RH. Após o experimen-

to, as amostras foram analisadas por XRPD. O anidrato foi convertido para o monohidrato.

#### Parágrafos das Modalidades

[0133].Composição que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[0134].Composição, de acordo com o parágrafo [00133], em que a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida tem um padrão de difração de raios-X com método do pó substancialmente conforme mostrado na Figura 1.

[0135].Composição, de acordo com o parágrafo [00133] ou [00134], em que a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é caracterizada por pelo menos uma reflexão do padrão de difração de raios-X selecionada de um valor  $2\theta$  de  $9,5\pm 0,2$ ,  $12,4\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$ ,  $24,9\pm 0,2$ ,  $25,6\pm 0,2$ ,  $26,0\pm 0,2$  e  $26,9\pm 0,2$ .

[0136].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00135], em que a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é caracterizada por uma reflexão do padrão de difração de raios-X em  $2\theta = 24,9\pm 0,2$ .

[0137].Composição, de acordo com o parágrafo [00136], em que a Forma cristalina I é caracterizada ainda por reflexões do padrão de difração de raios-X no valor  $2\theta$  de  $9,5\pm 0,2$  e  $26,0\pm 0,2$ .

[0138].Composição, de acordo com o parágrafo [00136] ou [00137], em que a Forma cristalina I é caracterizada ainda por reflexões do padrão de difração de raios-X em um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$ ,  $25,6\pm 0,2$  e  $26,9\pm 0,2$ .

[0139].Composição, de acordo com o parágrafo [00136] ou [00137], em que



a Forma cristalina I é caracterizada ainda por pelo menos uma reflexão do padrão de difração de raios-X selecionada de um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ .

[0140].Composição, de acordo com o parágrafo [00136] ou [00137], em que a Forma cristalina I é caracterizada ainda por pelo menos duas reflexões do padrão de difração de raios-X selecionadas de um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ .

[0141].Composição, de acordo com o parágrafo [00136] ou [00137], em que a Forma cristalina I é caracterizada ainda por pelo menos três reflexões do padrão de difração de raios-X selecionada de um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ .

[0142].Composição, de acordo com o parágrafo [00136] ou [00137], em que a Forma cristalina I é caracterizada ainda por pelo menos quatro reflexões do padrão de difração de raios-X selecionadas de um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm0,2$ ,  $13,2\pm0,2$ ,  $17,4\pm0,2$ ,  $18,4\pm0,2$ ,  $21,0\pm0,2$ ,  $25,6\pm0,2$  e  $26,9\pm0,2$ .

[0143].Composição que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão de calorimetria exploratória diferencial substancialmente conforme mostrado na Figura 2.

[0144].Composição, de acordo com o parágrafo [00143], em que a composição é a composição de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00142].

[0145].Composição que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão de espectroscopia Raman substancialmente conforme mostrado na Figura 3.

[0146].Composição, de acordo com o parágrafo [00145], em que a composição é a composição de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00144].

[0147].Composição que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão de sorção dinâmica de vapor de água substancialmente conforme mostrado na Figura 5.

[0148].Composição, de acordo com o parágrafo [00147], em que a composição é a composição de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00146].

[0149].Composição que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, em que a Forma cristalina I é caracterizada por um padrão de espectroscopia de infravermelho substancialmente conforme mostrado na Figura 4.

[0150].Composição, de acordo com o parágrafo [00149], em que a composição é a composição de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00148].

[0151].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00150], em que a presença da Forma III é caracterizada por pelo menos uma reflexão do padrão de difração de raios-X selecionada dentre um valor  $2\theta$  de  $17,8\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ , ou  $22,8\pm 0,2$ .

[0152].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00151], em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 20% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

[0153].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00151], em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 15% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em compa-

ração ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

[0154].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00151], em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 10% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

[0155].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00151], em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 8% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

[0156].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00151], em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 6% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

[0157].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00151], em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 4% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

[0158].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00151], em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 3% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

[0159].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00151], em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 2% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

[0160].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00151], em que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que

cerca de 1% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

[0161].Composição que compreende a Forma cristalina II 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e a Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[0162].Composição caracterizada pelo fato de que compreende a Forma II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[0163].Composição que compreende a Forma cristalina II 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e a Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[0164].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00161]-[00163], em que a Forma cristalina II é caracterizada por pelo menos uma reflexão do padrão de difração de raios-X selecionada de um valor  $2\theta$  de  $9,7\pm 0,3$ ,  $12,8\pm 0,3$ ,  $17,9\pm 0,3$ ,  $19,7\pm 0,3$  e  $21,8\pm 0,3$ .

[0165].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00161]-[00164], em que a Forma cristalina II tem um padrão de difração de raios-X com método do pó substancialmente conforme mostrado na Figura 9 para a Forma II.

[0166].Composição caracterizada pelo fato de que compreende a Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[0167].Composição que compreende a Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma cristalina I de 2-

{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

[0168].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00163]-[00167], em que a presença da Forma cristalina III é caracterizada por pelo menos uma reflexão do padrão de difração de raios-X selecionada de um valor  $2\theta$  de  $17,8\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ , ou  $22,8\pm 0,2$ .

[0169].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00163]-[00167], em que a Forma cristalina III tem um padrão de difração de raios-X com método do pó substancialmente conforme mostrado na Figura 9 para a Forma III.

[0170].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00163]-[00167], em que a Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida tem um padrão de difração de raios-X com método do pó substancialmente conforme mostrado na Figura 7.

[0171].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00163]-[00170], em que a Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida caracterizada por um padrão de sorção dinâmica de vapor de água substancialmente conforme mostrado na Figura 8.

[0172].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00163]-[00171], em que a Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida caracterizada por um padrão de calorimetria exploratória diferencial substancialmente conforme mostrado na Figura 2.

[0173].Método de produção da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, que compreende a dissolução de uma composição compreendendo a Forma II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida ou a Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida ou uma mistura destas, em um solvente tendo uma razão de água:solvente orgânico de cerca de 10:1 a cerca de 400:1 (v/v) e cristalização da

Forma cristalina I.

[0174].Método, de acordo com o parágrafo [00173], em que a razão de água:solvente orgânico é de cerca de 10:1 (v/v), cerca de 50:1 (v/v), cerca de 100:1 (v/v), cerca de 200:1 (v/v), cerca de 300:1 (v/v), ou cerca de 400:1 (v/v).

[0175].Método, de acordo com o parágrafo [00173], em que o solvente orgânico é um solvente polar, um solvente prótico polar, um solvente aprótico polar, um solvente contendo éter, ou qualquer combinação destes.

[0176].Método, de acordo com o parágrafo [00173], em que o solvente orgânico é 2-propanol, acetona, metil etil cetona, acetonitrila, ácido acético, ácido fórmico, éter metil terc-butilico, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes.

[0177].Método, de acordo com o parágrafo [00173], em que o solvente orgânico é acetona, metil etil cetona, acetonitrila, éter metil terc-butilico, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes.

[0178].Método, de acordo com o parágrafo [00173], em que o solvente orgânico é 2-propanol, ácido acético, ácido fórmico, ou qualquer combinação destes.

[0179].Método, de acordo com o parágrafo [00173], em que o solvente orgânico e água são aquecidos antes da cristalização.

[0180].Composição que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, conforme descrito em qualquer um dos parágrafos 1-[00160], preparada por dissolução de uma composição compreendendo a Forma II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida ou Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, ou uma mistura destas, em um solvente tendo uma razão de água:solvente orgânico de cerca de 10:1 a cerca de 400:1 (v/v), e cristalização da Forma cristalina I.

[0181].Composição, de acordo com o parágrafo [00180], em que a razão de

água:solvente orgânico é de cerca de 10:1 (v/v), cerca de 50:1 (v/v), cerca de 100:1 (v/v), cerca de 200:1 (v/v), cerca de 300:1 (v/v), ou cerca de 400:1 (v/v).

[0182].Composição, de acordo com o parágrafo [00180], em que o solvente orgânico é um solvente polar, um solvente prótico polar, um solvente aprótico polar, um solvente contendo éter, ou qualquer combinação destes.

[0183].Composição, de acordo com o parágrafo [00180], em que o solvente orgânico é 2-propanol, acetona, metil etil cetona, acetonitrila, ácido acético, ácido fórmico, éter metil terc-butílico, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes.

[0184].Composição, de acordo com o parágrafo [00180], em que o solvente orgânico é acetona, metil etil cetona, acetonitrila, éter metil terc-butílico, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes.

[0185].Composição, de acordo com o parágrafo [00180], em que o solvente orgânico é 2-propanol, ácido acético, ácido fórmico, ou qualquer combinação destes.

[0186].Composição, de acordo com o parágrafo [00180], em que o solvente orgânico e água são aquecidos antes da cristalização.

[0187].Composição, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00172] e [00180]-[00186], em que a composição é uma composição farmacêutica.

[0188].Composição farmacêutica que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0189].Composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00133]-[00188], em que a composição está em uma forma de dosagem oral.

[0190].Composição farmacêutica, de acordo com o parágrafo [00189], em que a forma de dosagem oral é um comprimido ou cápsula.

[0191].Artigo de fabricação que compreende múltiplas doses unitárias da

composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dos parágrafos [00187]-[00190] em um recipiente vedado com instruções de uso escritas.

[0192].Artigo de fabricação, de acordo com o parágrafo [00191], que compreende ainda um selo de indução, dessecante, ou qualquer combinação destes.

[0193].Composição farmacêutica, de acordo com o parágrafo [00187] ou [00188], em que a composição está em uma forma de dose unitária.



### REIVINDICAÇÕES

1. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida tem um padrão de difração de raios-X com método do pó substancialmente conforme mostrado na Figura 1.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é definida por pelo menos uma reflexão do padrão de difração de raios-X selecionada de um valor  $2\theta$  de  $9,5\pm 0,2$ ,  $12,4\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$ ,  $24,9\pm 0,2$ ,  $25,6\pm 0,2$ ,  $26,0\pm 0,2$  e  $26,9\pm 0,2$ .

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida é definida por uma reflexão do padrão de difração de raios-X em  $2\theta=24,9\pm 0,2$ .

5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina I é definida ainda por reflexões do padrão de difração de raios-X no valor  $2\theta$  de  $9,5\pm 0,2$  e  $26,0\pm 0,2$ .

6. Composição, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina I é definida ainda por reflexões do padrão de difração de raios-X em um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$ ,  $25,6\pm 0,2$  e  $26,9\pm 0,2$ .

7. Composição, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina I é definida ainda por pelo menos uma reflexão

do padrão de difração de raios-X selecionada dentre um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$ ,  $25,6\pm 0,2$  e  $26,9\pm 0,2$ .

8. Composição, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina I é definida ainda por pelo menos duas reflexões do padrão de difração de raios-X selecionadas dentre um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$ ,  $25,6\pm 0,2$  e  $26,9\pm 0,2$ .

9. Composição, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina I é definida ainda por pelo menos três reflexões do padrão de difração de raios-X selecionadas dentre um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$ ,  $25,6\pm 0,2$  e  $26,9\pm 0,2$ .

10. Composição, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina I é definida ainda por pelo menos quatro reflexões do padrão de difração de raios-X selecionadas dentre um valor  $2\theta$  de  $12,4\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$ ,  $25,6\pm 0,2$  e  $26,9\pm 0,2$ .

11. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, em que a Forma cristalina I é definida por um padrão de calorimetria exploratória diferencial substancialmente conforme mostrado na Figura 2.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é a composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

13. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, em que a Forma cristalina I é definida por um padrão de espectroscopia Raman substancialmente conforme mostrado na Figura 3.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é a composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

15. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, em que a Forma cristalina I é definida por um padrão de sorção dinâmico de vapor de água substancialmente conforme mostrado na Figura 5.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é a composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14.

17. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, em que a Forma cristalina I é definida por um padrão de espectroscopia de infravermelho substancialmente conforme mostrado na Figura 4.

18. Composição, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é a composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 16.

19. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a presença da Forma III é definida por pelo menos uma reflexão do padrão de difração de raios-X selecionada dentre um valor 2 $\theta$  de 17,8 $\pm$ 0,2, 19,0 $\pm$ 0,2, ou 22,8 $\pm$ 0,2.

20. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 20% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

21. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 15% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

22. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 10% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

23. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 8% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

24. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 6% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

25. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 4% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

26. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 3% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

27. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 2% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e

Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

28. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que substancialmente livre da Forma II e Forma III significa menos que cerca de 1% (p/p) de peso total combinado para a Forma II e Forma III em comparação ao peso total combinado da Forma I, Forma II e Forma III.

29. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma II cristalina de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

30. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

31. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma cristalina II 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e a Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

32. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 31, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina II é definida por pelo menos uma reflexão do padrão de difração de raios-X selecionada dentre um valor  $2\theta$  de  $9,7\pm 0,3$ ,  $12,8\pm 0,3$ ,  $17,9\pm 0,3$ ,  $19,7\pm 0,3$  e  $21,8\pm 0,3$ .

33. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 32, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina II tem um padrão de difração de raios-X com método do pó substancialmente conforme mostrado na Figura 9 para a Forma II.

34. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma

cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida e Forma cristalina II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

35. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida.

36. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 35, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina III é definida por pelo menos uma reflexão do padrão de difração de raios-X selecionada dentre um valor  $2\theta$  de  $17,8\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ , ou  $22,8\pm 0,2$ .

37. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 35, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina III tem um padrão de difração de raios-X com método do pó substancialmente conforme mostrado na Figura 9 para a Forma III.

38. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 35, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida tem um padrão de difração de raios-X com método do pó substancialmente conforme mostrado na Figura 7.

39. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 38, **caraterizada** pelo fato de que a Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida como definida por um padrão de sorção dinâmico de vapor de água substancialmente conforme mostrado na Figura 8.

40. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 39, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a Forma cristalina III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida como definida por um padrão de calorimetria ex-

ploratória diferencial substancialmente conforme mostrado na Figura 2.

41. Método de produção da Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a dissolução de uma composição compreendendo a Forma II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida ou a Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, ou uma mistura destas, em um solvente tendo uma razão água:solvente orgânico de cerca de 10:1 a cerca de 400:1 (v/v), e cristalização da Forma cristalina I.

42. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão água:solvente orgânico é de cerca de 10:1 (v/v), cerca de 50:1 (v/v), cerca de 100:1 (v/v), cerca de 200:1 (v/v), cerca de 300:1 (v/v), ou cerca de 400:1 (v/v).

43. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente orgânico é um solvente polar, um solvente prótico polar, um solvente aprótico polar, um solvente contendo éter, ou qualquer combinação destes.

44. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente orgânico é 2-propanol, acetona, metil etil cetona, acetonitrila, ácido acético, ácido fórmico, éter metil terc-butilico, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes.

45. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente orgânico é acetona, metil etil cetona, acetonitrila, éter metil terc-butilico, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes.

46. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente orgânico é 2-propanol, ácido acético, ácido fórmico, ou qualquer combinação destes.

47. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato

de que o solvente orgânico e água são aquecidos antes da cristalização.

48. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28, preparada por dissolução de uma composição compreendendo a Forma II de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida ou Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, ou uma mistura destas, em um solvente tendo uma razão de água:solvente orgânico de cerca de 10:1 a cerca de 400:1 (v/v), e cristalização da Forma cristalina I.

49. Composição, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de água:solvente orgânico é de cerca de 10:1 (v/v), cerca de 50:1 (v/v), cerca de 100:1 (v/v), cerca de 200:1 (v/v), cerca de 300:1 (v/v), ou cerca de 400:1 (v/v).

50. Composição, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o solvente orgânico é um solvente polar, um solvente prótico polar, um solvente aprótico polar, um solvente contendo éter, ou qualquer combinação destes.

51. Composição, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o solvente orgânico é 2-propanol, acetona, metil etil cetona, acetonitrila, ácido acético, ácido fórmico, éter metil terc-butílico, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes.

52. Composição, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o solvente orgânico é acetona, metil etil cetona, acetonitrila, éter metil terc-butílico, dioxano, dimetilsulfóxido, ou qualquer combinação destes.

53. Composição, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o solvente orgânico é 2-propanol, ácido acético, ácido fórmico, ou qualquer combinação destes.



54. Composição, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o solvente orgânico e água são aquecidos antes da cristalização.

55. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40 e 48 a 54, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é uma composição farmacêutica.

56. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma cristalina I de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida substancialmente livre da Forma II e Forma III de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

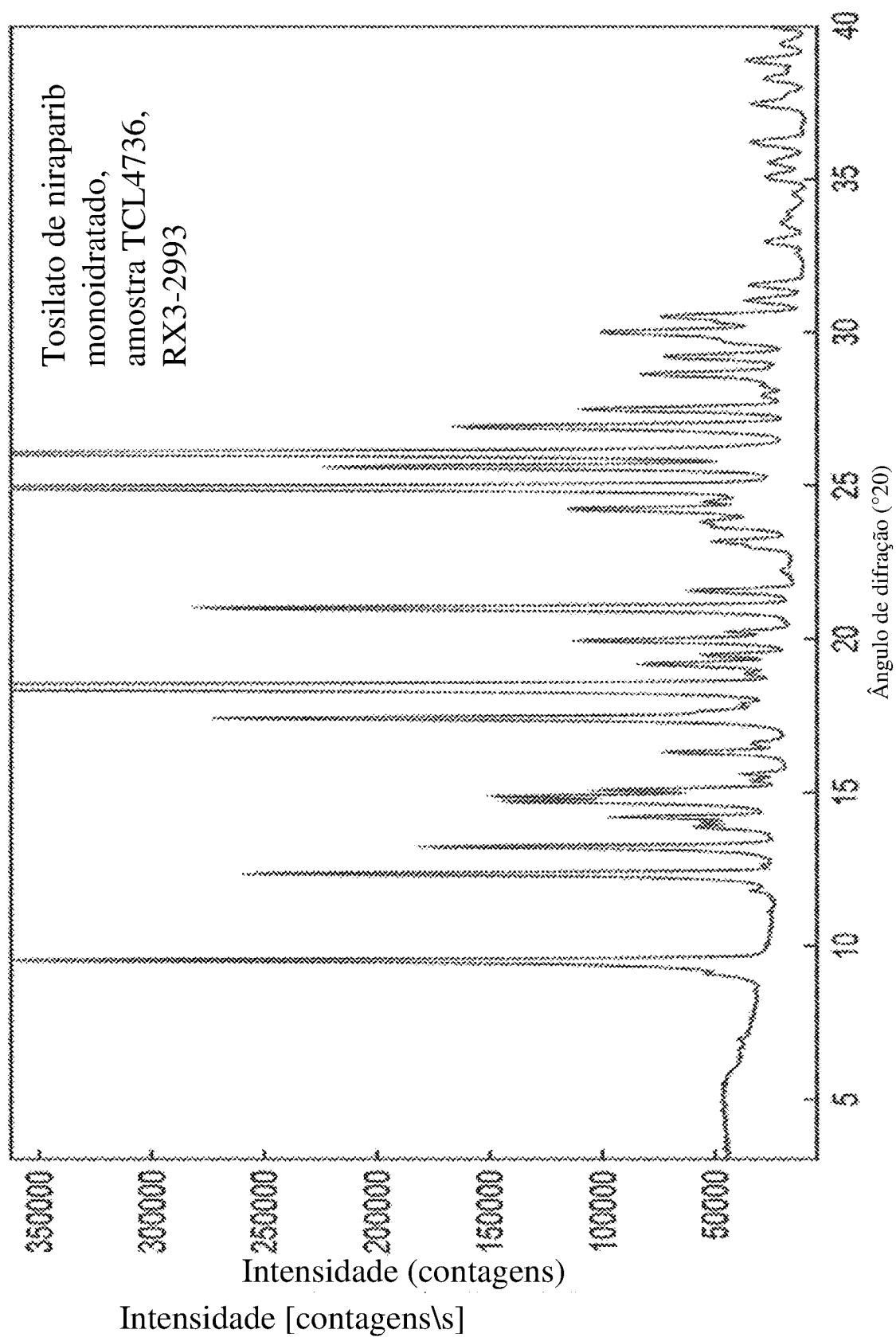
57. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 56, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição está em uma forma de dosagem oral.

58. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 57, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a forma de dosagem oral é um comprimido ou cápsula.

59. Artigo de fabricação **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende múltiplas doses unitárias da composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 55 a 58 em um recipiente vedado com instruções de uso escritas.

60. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 59, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda um selo de indução, desseccante, ou qualquer combinação destes.

61. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 55 ou 56 **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição está em uma forma de dose unitária.

**Figura 1**

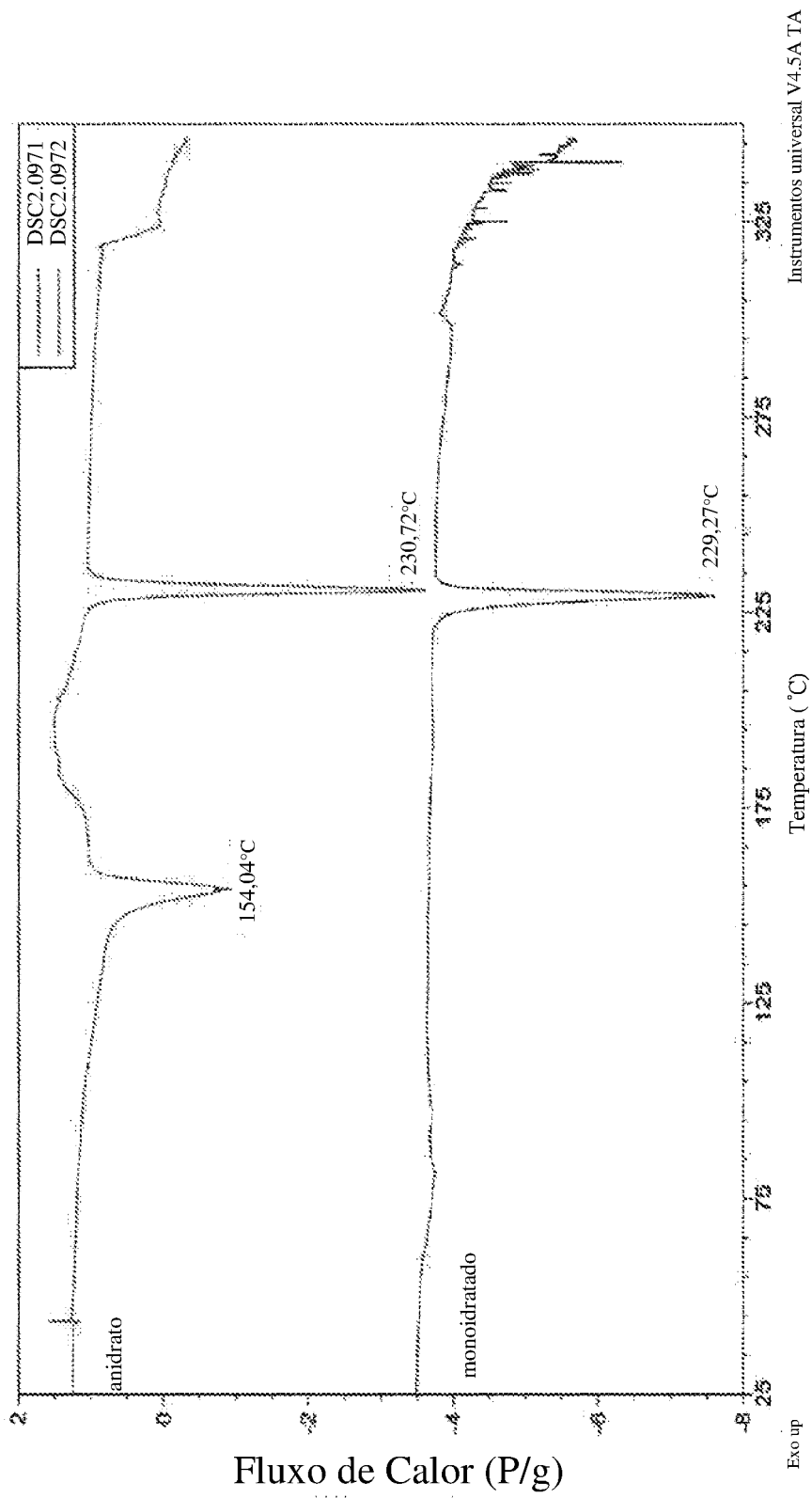


Figura 2

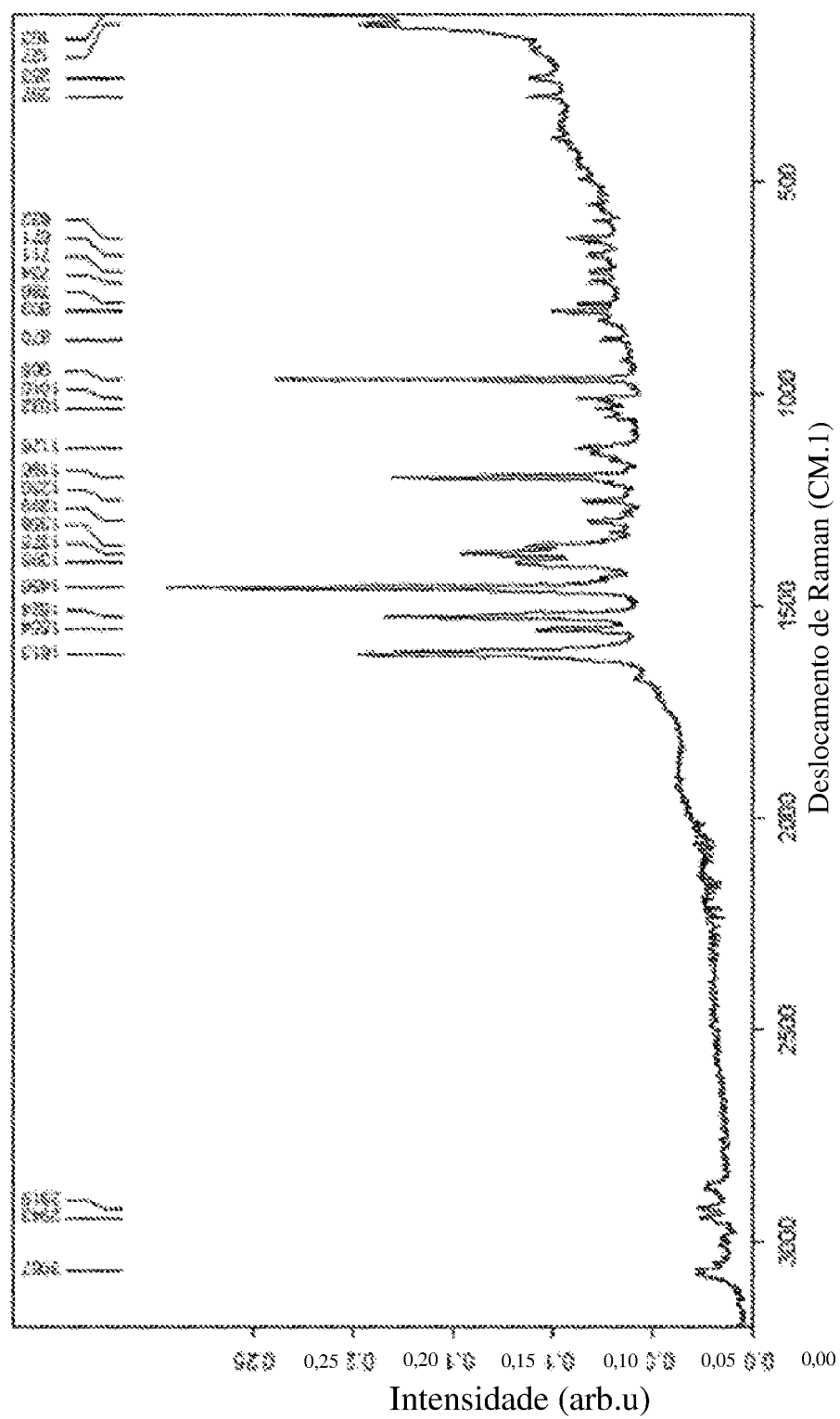
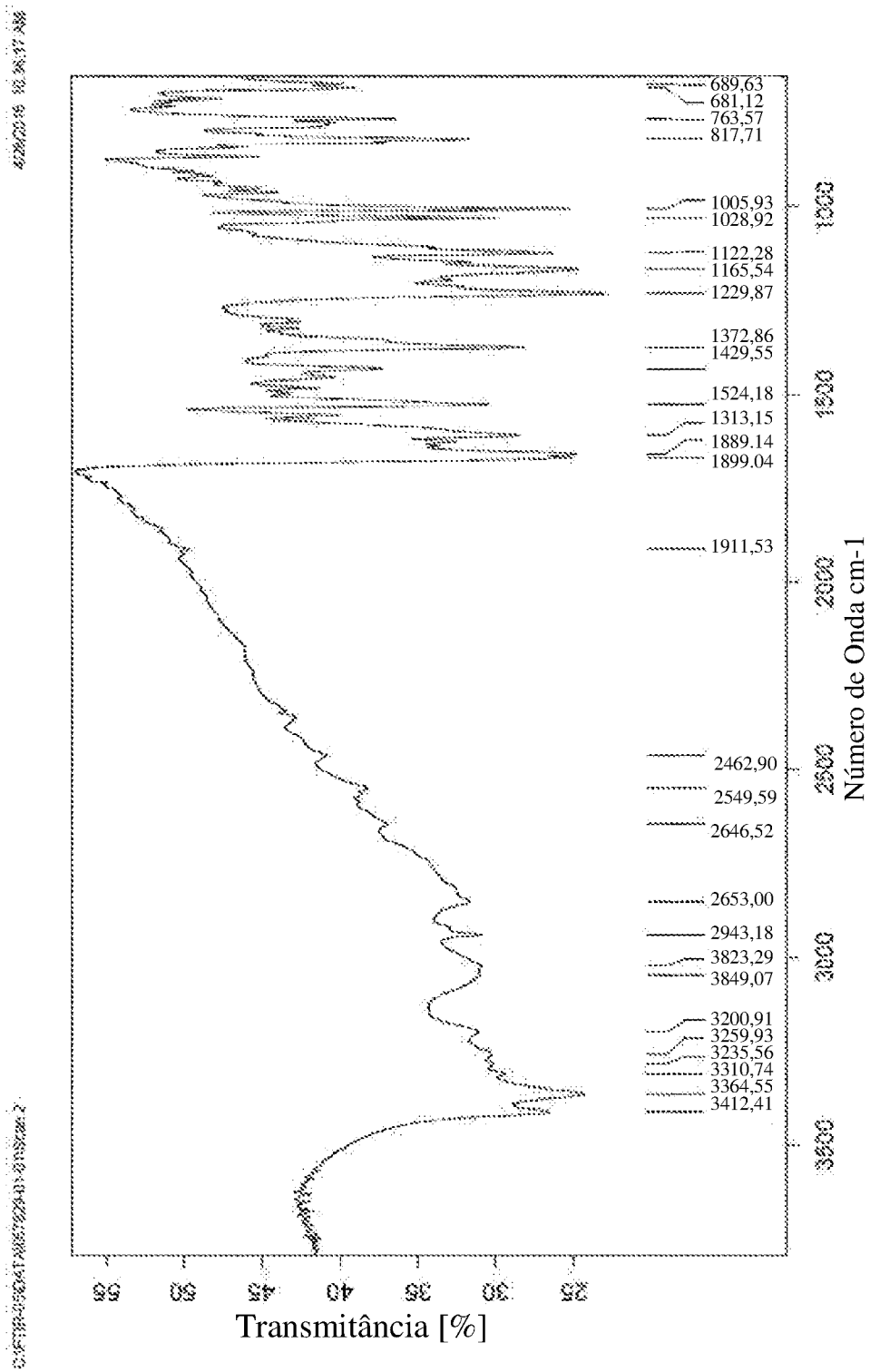
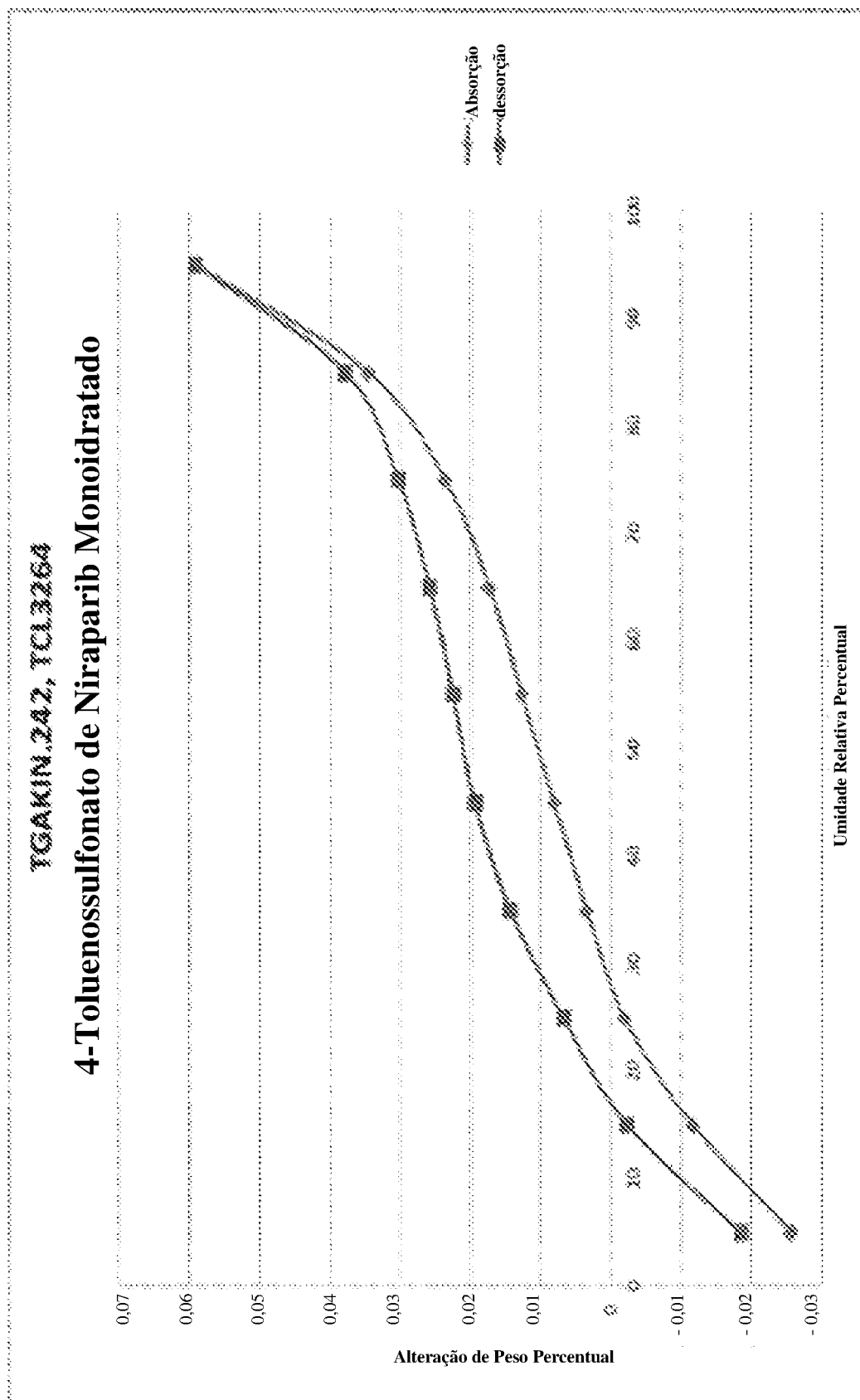


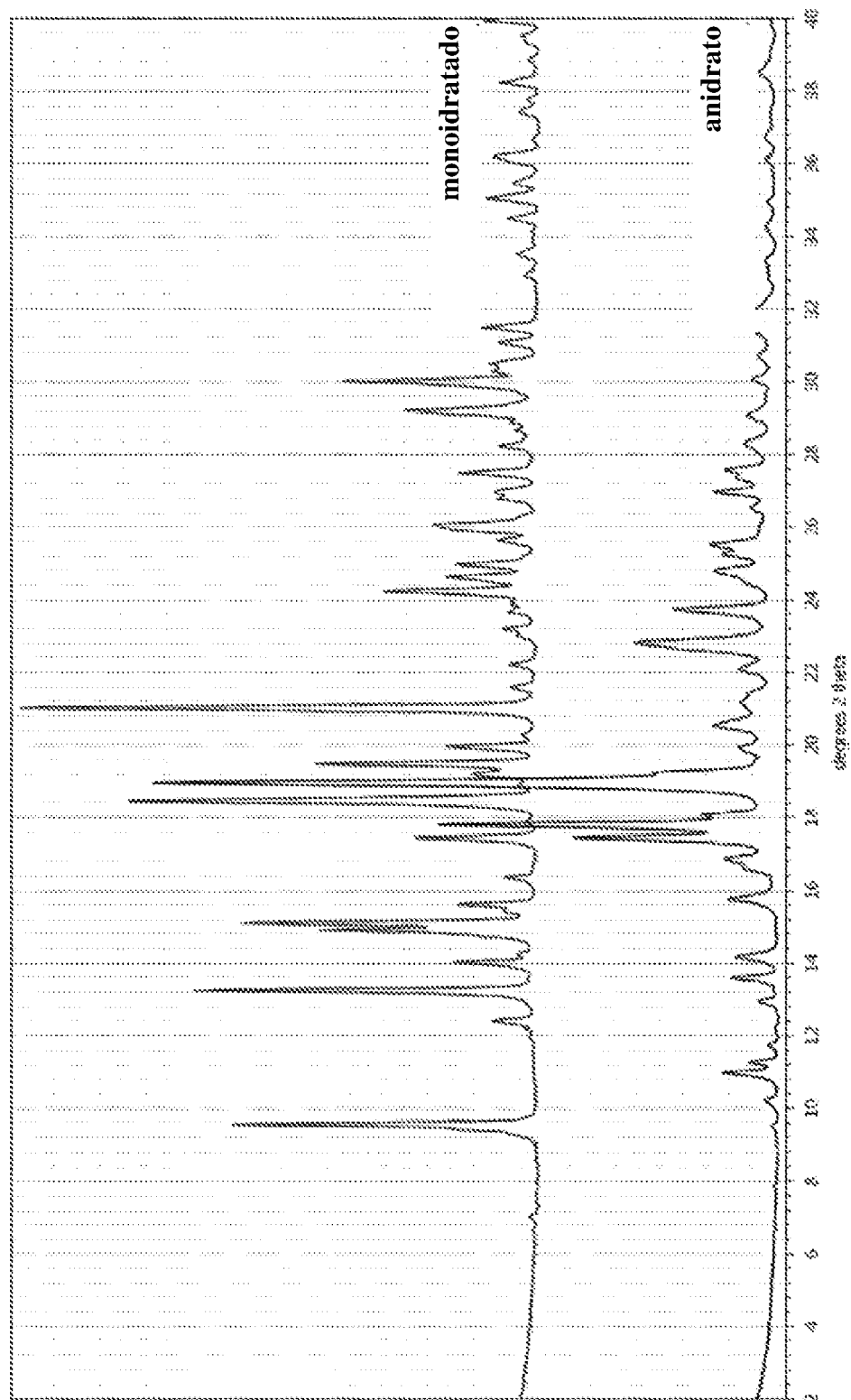
Figura 3



**Figura 4**

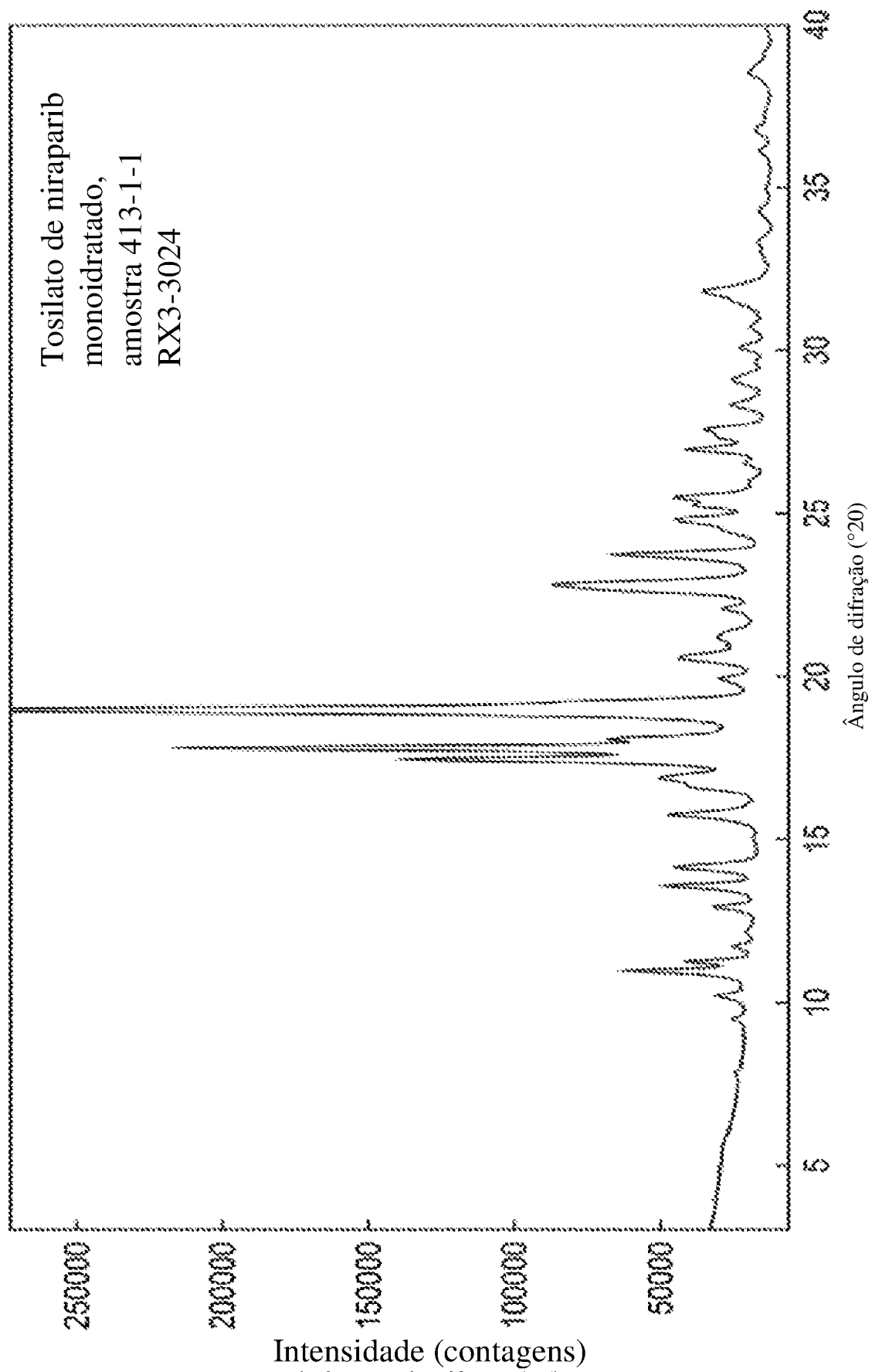


**Figura 5**

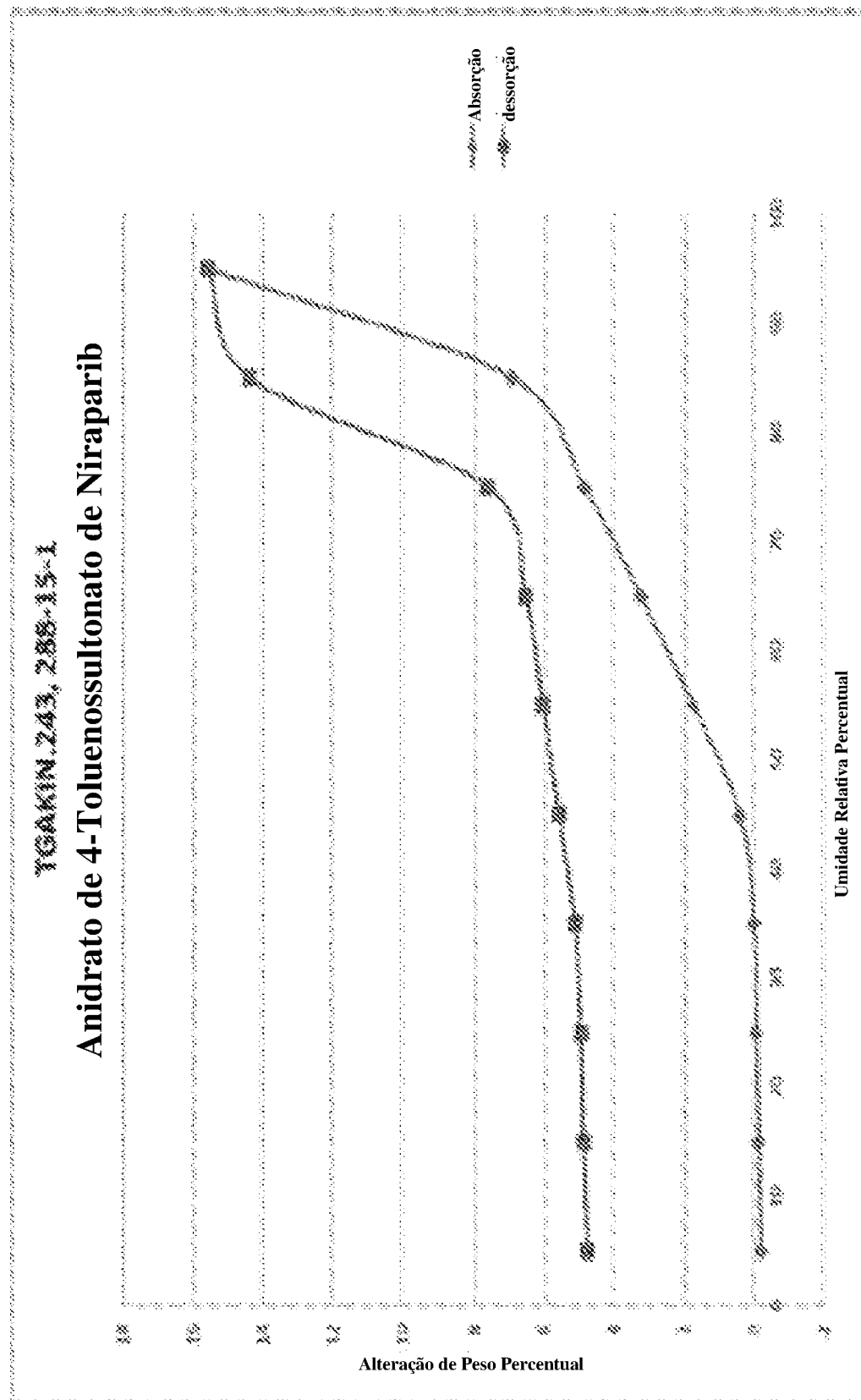


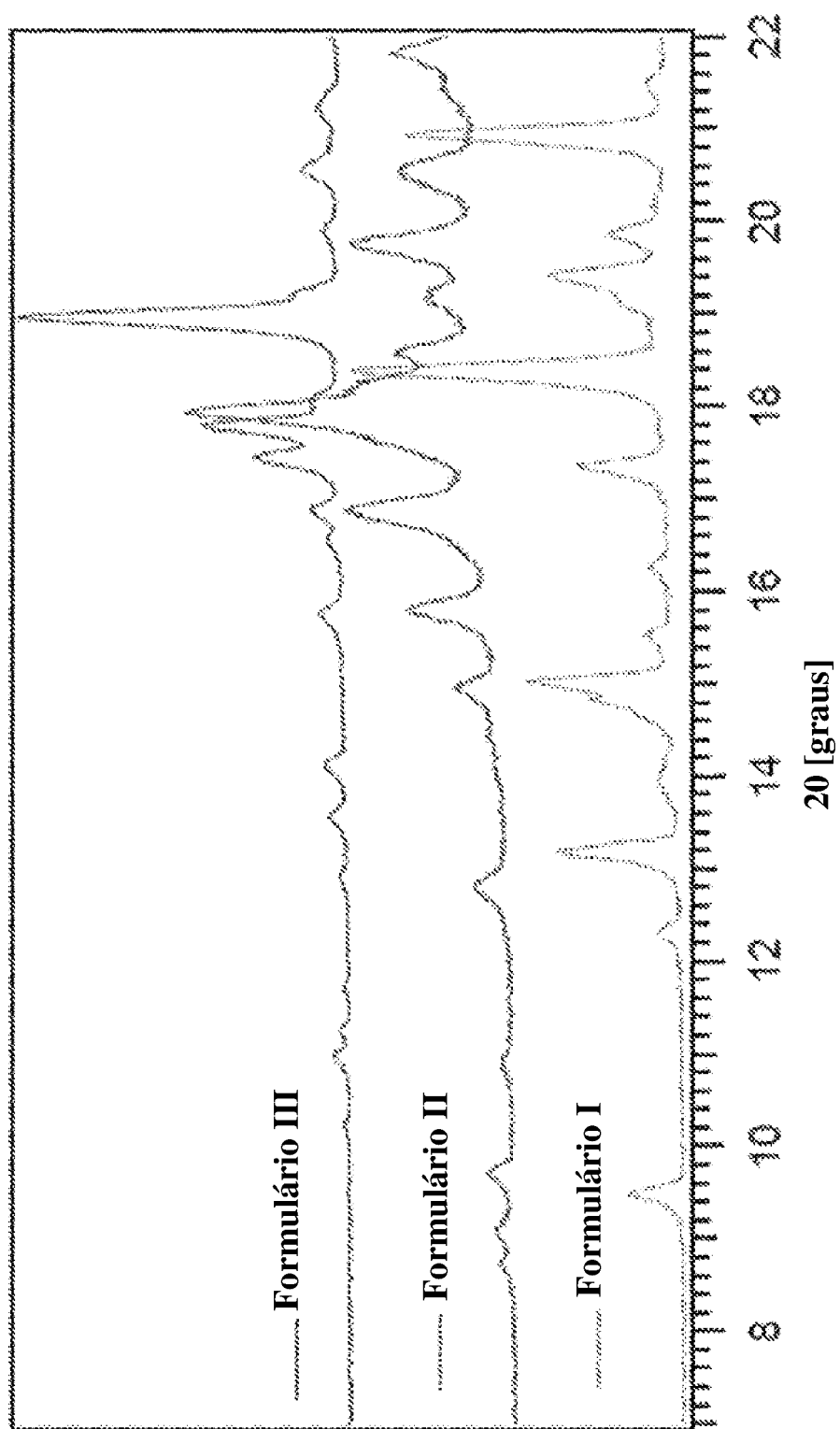
Graus 2 teta

**Figura 6**

**Figura 7**



**Figura 8**



Intensidade normalizada

RESUMO

“COMPOSIÇÕES DE NIRAPARIB”

A presente invenção refere-se a composições que compreendem o composto niraparib, em particular, determinadas formas sólidas do niraparib.